

Liečivo talkvetamab (Talvey) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom v 4. a ďalšej línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

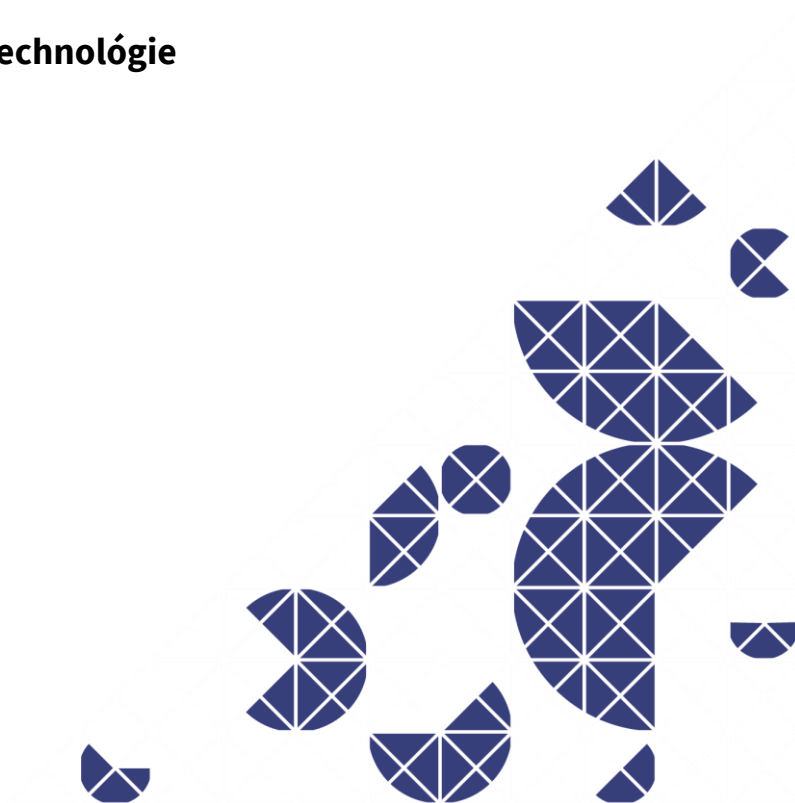
Číslo žiadosti:
31172, 31173

ATC skupina:
L01FX29

ŠÚKL kód:
4293E, 4294E

Publikované dňa:
24.05.2024

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: 60

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1 Výskumné otázky	12
1.2 Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	15
2.1 Výskumné podotázky	15
2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	15
2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	18
3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	18
3.2 Diagnostika ochorenia (A0024)	20
3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)	22
3.4 Opis intervencie (B0001)	25
3.5 Registrácia technológie (A0020)	25
3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	26
3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	26
3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	26
3.9 Relevantné komparátory (B0001)	26
3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory	28
3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002)	29
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	30
4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	30
4.2 Zahrnuté klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	31
4.3 Výsledky účinnosti	35
4.4 Zahrnuté klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	41
4.5 Výsledky bezpečnosti	42
4.6 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	46
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	50
5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti	50
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	50
5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	62
5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	63
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	65
6.1 Zhrnutie dopadu na rozpočet	65
6.2 Základný scenár predložený DR	65
6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO	67
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	69
7.1 Etická analýza	69
7.2 Organizačné aspekty	70
7.3 Sociálno-pacientske aspekty	70
7.4 Právne aspekty	71
8. Zdroje	73
9. Apendix	75
9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	75
9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	83
9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	86
9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	86
9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie	87

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	31
Tabuľka 3: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v MAIC	33
Tabuľka 4: Prehľad najčastejších liečob u pacientov v štúdiách LocoMMotion a MoMMent	33
Tabuľka 5: Výsledky MAIC v ukazovateli mortalita v kohortách A a C – medián OS, OS HR a počet udalostí	36
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie MonumenTAL-1 a MAIC v ukazovateli PFS	38
Tabuľka 7: Výsledky dotazníka EORTC QLQ-C30 v štúdii MonumenTAL-1.....	41
Tabuľka 8: Základné údaje o pacientov v kohortách A a C v štúdii MonumenTAL-1	51
Tabuľka 9: AIC a BIC kritériá pre krivky OS	52
Tabuľka 10: AIC a BIC pre PFS krivky	55
Tabuľka 11: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	57
Tabuľka 12: Alternatívne hodnoty utilít a ich vplyv na ICUR	58
Tabuľka 13: AIC a BIC pre krivky TTD	59
Tabuľka 14: Pôvodná a aktualizovaná sadzba použitá pri výpočte nákladov na hospitalizácie	61
Tabuľka 15: DRG kódy, relatívne váhy a pôvodné a aktualizované náklady	61
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára podľa DR	62
Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	63
Tabuľka 18: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	64
Tabuľka 19: Výsledky prieskumu na slovenských pracoviskách	65
Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	66
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	66
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	67
Tabuľka 23: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	68
Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	68

Obrázky

Obrázok 1: Kritériá pre určenie štádia podľa R-ISS	19
Obrázok 2: Definície liečebných odpovedí pri MM.....	21
Obrázok 3: Prehľad vyšetrení využívaných pri diagnostike MM	22
Obrázok 4: Odporúčané režimy v druhej línii	24
Obrázok 5: Odporúčané liečebné režimy v tretej a ďalších líniiach (po druhom a ďalšom relapse)	24
Obrázok 6: Zastúpenie režimov v slovenskej praxi na základe prieskumu uskutočneného DR na slovenských onkologických pracoviskách v 4. a ďalších líniiach liečby RRMM	28
Obrázok 7: Počty pacientov v jednotlivých kohortách vo fázach 1 a 2 štúdie MonumenTAL-1	32
Obrázok 8: Schéma štúdie MonumenTAL-1.....	33
Obrázok 9: KM dáta krivky celkového prežívania v kohorte A štúdie MonumeTAL-1 a kohorty s TPC upravenej vážením.....	36
Obrázok 10: KM dáta krivky celkového prežívania v kohorte C štúdie MonumeTAL-1 a kohorty s TPC upravenej vážením.....	37
Obrázok 11: Výsledky v ukazovateli ORR zo štúdie MonumenTAL-1, štúdií LocoMMotion a MoMMent a MAIC	38
Obrázok 12: KM dáta v ukazovateli PFS zo štúdie MomuneTAL-1 a MAIC v kohorte A	39
Obrázok 13: KM dáta v ukazovateli PFS zo štúdie MonumenTAL-1 a MAIC v kohorte C	40
Obrázok 14: Výskyt AE v štúdii MonumenTAL-1.....	43
Obrázok 15: Výskyt AE v štúdii MonumenTAL- 1 podľa orgánových tried.....	44
Obrázok 16: Extrapolácia krivky OS pre TAL v 5-ročnom horizonte.....	53
Obrázok 17: Extrapolácia krivky OS pre TAL v 35-ročnom horizonte.....	53
Obrázok 18: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 5-ročnom horizonte	54
Obrázok 19: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 35-ročnom horizonte	54
Obrázok 20: Extrapolácia krivky PFS pre TAL v 5-ročnom horizonte	55
Obrázok 21: Extrapolácia krivky PFS pre TAL v 35-ročnom horizonte	56

Obrázok 22: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 5-ročnom horizonte	56
Obrázok 23: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 35-ročnom horizonte.....	57
Obrázok 24: Extrapolácia krivky TTD pre TAL.....	58
Obrázok 25: Extrapolácia TTD krivky pre TPC	59
Obrázok 26: Kritériá uplatnené pri odhade počtu vhodných pacientov	66

Použité skratky

AE	z angl. Adverse Events - nežiaduce udalosti
AESI	z angl. Adverse Events of Special Interest - nežiaduce udalosti osobitného významu
AIC	z angl. Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
anti-CD38	Monoklonálne protilátky proti receptoru CD38
ASCT	z angl. Autologous Stem Cell Transplantation - transplantácia vlastných kmeňových buniek
ASCT	z angl. Autologous Stem Cell Transplant - autológna transplantácia kmeňových buniek
BIA	z angl. Budget impact analysis - analýza dopadu na rozpočet
BIC	z angl. Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
C	cyklofosamid
CAR-T	z angl. chimeric antigen receptor T-cell - T-bunky s chimérickým receptorom pre antigén
CD38	z angl. Cluster of Differentiation 38
CI	z angl. Confidence interval - interval spoľahlivosti
CMG	z angl. Czech Myeloma Group - Česká myelómová skupina
CR	z angl. Complete Response - kompletná odpoveď
CRAB	Z angl. Calcium, Renal, Anemia, Bones - typické príznaky MM (vápnik, obličky, anémia, kosti)
CRS	z angl. Cytokine Release Syndrome - syndróm z uvoľnenia cytokínov
CT	z angl. Computed Tomography - počítačová tomografia
d	dexametazón
Dara	daratumumab
DaraRd	režim daratumumab + lenalidomid + dexametazón
DaraVMd	režim daratumumab + bortezomib + melfalan + dexametazón
DaraVTd	režim daratumumab + bortezomib + talidomid + dexametazón
DCO	z angl. Data Cut-Off - zber dát
DR	držiteľ registrácie
EBM	z angl. Evidence based medicine - medicína založená na dôkazoch
ECOG	z angl. Eastern Cooperative Oncology Group - Východná skupina pre spoluprácu v onkológii
EHA	z angl. European Hematology Association - Európska hematologická asociácia
Elo	elotuzumab
EMA	z angl. European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC QLQ	z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - dotazník kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-3L	z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels- Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií, 3 úrovne
EQ-5D-5L	z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels- Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií, 5 úrovní
ESMO	z angl. European Society of Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EÚ	Európska únia
FDA	z angl. Food and Drug Administration - Úrad pre potraviny a lieky
FEM	farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor

FISH	z angl. Fluorescent in Situ Hybridization - fluorescenčná in situ hybridizácia
FNsP FDR	Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta
FU	Follow-Up
GPRC5D	z angl. G-protein-coupled receptor class C group 5 member D - Receptor spojený s G-proteínom trieda C, skupina 5, člen D
HCC	z angl. Half Cycle Correction - úprava na polovicu cyklu
HEM	hematológ
HR	z angl. Hazard Ratio - pomer rizík
HRQoL	z angl. Health related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	z angl. Health Technology Assessment - hodnotenie zdravotníckych technológií
i.v.	intravenózne podanie lieku
ICANS	z angl. Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome - syndróm neurotoxicity sprostredkovanej imunitnými efektorovými bunkami
ICUR	z angl. Incremental Cost-Utility Ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IMiD	imunomodulátor
IMWG	z angl. International Myeloma Working Group - medzinárodná pracovná skupina pre myelóm
IO	indikačné obmedzenie
Isa	izatuximab
ISS	z angl. International Staging System - medzinárodný systém štádií
Ixa	ixazomib
K	karfilzomib
KM	Kaplan-Meier
LDH	laktát-dehydrogenáza
LY	Life Year - rok života
M	melfalan
MAiC	z angl. Matching-adjusted Indirect Comparison - nepriame porovnanie po úprave párovaním
MDE	z angl. Myeloma Defining Events - udalosti definujúce myelóm
MEA	z angl. Managed Entry Agreement - zmluva o podmienkach úhrady lieku
MeSH	Medical Subject Heading - nadpisy medicínskych pojmov
MGUS	z angl. Gammopathy of Undetermined Significance - monoklonálna gamapatia nejasného pôvodu
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb -10. revízia
MM	z angl. Multiple Myeloma - mnohopočetný myelóm
MRD	z angl. Minimal Residual Disease - minimálna reziduálna choroba
MRI	z angl. Magnetic Resonance Imaging - magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	z angl. National Comprehensive Cancer Network
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NE	not estimable - neodhadnuteľné
NICE	The National Institute for Health Care and Excellence - anglická HTA agentúra
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NK	z angl. Natural Killer - prirodzené zabíjače
ONK	onkológ
ORR	z angl. Overall Response Rate - celková miera odpovede
OS	z angl. Overall Survival - celkové prežívanie
P	pomalidomid
PET	z angl. Positron Emitting Tomography - pozitronová tomografia
PFS	z angl. Progression-Free Survival - prežívanie do progresie
PI	Proteazómový inhibítor
PICO	z angl. Population Intervention Comparator Outcome - populácia, intervencia, komparátor, výsledok

PR	z angl. Partial Response - čiastočná odpoveď
QALY	z angl. Quality-adjusted Life Year - rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	z angl. Randomized Controlled Trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia
R-ISS	z angl. Revised ISS - revidovaný medzinárodný systém štádií
RR	z angl. Response Ratio - z angl. pomer odpovede
RRMM	z angl. Refractory/relapsing MM - refraktérny/relabujúci mnohopočetný myelóm
RTG	röntgenové vyšetrenie
S	selinexor
s.c.	subkutánne podanie lieku
SAE	z angl. Serious Adverse Events - závažné nežiaduce udalosti
sCR	z angl. stringent Complete Response - prísne kompletná odpoveď
SMD	z angl. Standard Mean Difference - štandardný priemerný rozdiel
SMM	z angl. Smouldering MM - tlejúci MM
SoC	z angl. Standard of Care - štandardná spravodlivosť
SPC	z angl. Summary of Product Characteristics - súhrn charakteristických vlastností
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TAL	talkvetamab
TAL400	talkvetamab v dávke 400 µg/kg raz týždenne
TAL800	talkvetamab v dávke 800 µg/kg raz za dva týždenne
TPC	z angl. Treatment of Physician's Choice - liečba podľa uváženia lekára
TTD	z angl. Time To Treatment Discontinuation
UN	univerzitná nemocnica
V	bortezomib
Ven	venetoklax
VGPR	z angl. Very Good Partial Response - veľmi dobrá čiastočná odpoveď
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Talvey v indikácii liečba dospelých pacientov s refraktérnym/relabujúcim mnohopočetným myelómom (RRMM), ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby, **pokiaľ**
 - **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ eur za 3 mg balenie a ■■■ eur za 40 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 452,50 eur za 3 mg balenie a 5 926,23 eur za 40 mg balenie a
 - **v zmluve s DR o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených maximálnych úhradách spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto ako druhý bod požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %) alebo iným spôsobom adresovať túto neistotu v zmluve s DR o podmienkach úhrady.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Mnohopočetný myelóm (MM) je v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skrakuje ich očakávané prežívanie. S progresiou ochorenia klesá pacientom miera pohyblivosti a vitality. Ochorenie má často výrazný dopad na blízkyh pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta a jeho domácnosť. Moderné liečebné možnosti výrazne predlžujú celkové prežívanie pacientov, napriek tomu sú viacnásobné relapsy pri MM bežné. Odborníci preto považujú za potrebné rozširovať liečebné možnosti aj vo vyšších líniah liečby.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TAL** = Talkvetamab v monoterapii
- Komparátorom je
 - **TPC** (z angl. Treatment of Physician's Choice – liečba podľa uváženia lekára), na Slovensku reprezentovaná najmä režimom **IxaRd** = ixazomib + lenalidomid + dexametazón a režimom **Pd** = pomalidomid + dexametazón

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba talkvetamabom (TAL) preukázala v nepriamom porovnaní (MAIC, z angl. Matching-adjusted Indirect Comparison) štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti štandardnej liečbe podľa uváženia lekára (TPC, z angl. Treatment of Physician's Choice). Externá validita porovnania je natoľko nízka, že iba minimálne reprezentuje slovenskú realitu.**
 - Účinnosť a bezpečnosť TAL bola skúmaná v jednoramennej štúdii MonumenTAL-1.
 - Medián celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival) nebol v štúdii MonumeTAL-1 pre TAL dosiahnutý. Medián OS pre TPC predstavoval 9,2 mesiaca. **Odhadovaná miera OS po 12 mesiacoch pre TAL bola 76,4 %.** V MAIC dosiahol TAL voči TPC **HR** (z angl. Hazard Ratio - pomer rizík) **pre OS ■■■ (95 % CI ■■■, p<0,0001).**
 - **Medián PFS pre TAL bol 7,5 mesiaca (95 % CI 5,7 - 9,4). Odhadovaná miera PFS po 12 mesiacoch pre TAL bola 34,9 %. HR pre PFS voči TPC bolo v MAIC ■■■ (95 % CI ■■■).**
 - DR nedodal informácie o komparatívnej bezpečnosti TAL voči komparátoru. Bezpečnosť TAL bola sledovaná iba v jednoramennej štúdii. **Celkový výskyt nežiaducich udalostí (AE, z angl. Adverse Events) bol vysoký - aspoň jedna AE sa vyskytla u 100 % pacientov, AE stupňa 3 alebo 4 u 79,6 %. Nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o bezpečnosti, preto je hodnotenie**

bezpečnosti obmedzené. Liek Talvey bol na európskej úrovni podmiennečne registrovaný, kým nebudú k dispozícii ďalšie dáta z prebiehajúcich štúdií.

- V jednoramennej štúdii preukázal TAL zlepšenie v kvalite života oproti východiskovému stavu. DR nepredložil **komparatívne údaje o kvalite života.**
- Klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti TAL považujeme za obmedzený. K dispozícii je iba porovnanie s TPC na základe výsledkov MAIC. Externá validita MAIC je nízka z dôvodu výrazne odlišného zloženia TPC v štúdii a na Slovensku. Na Slovensku je TPC v 4. a vyššej línii relabujúceho a refraktérneho MM reprezentované najmä režimami IxaRd a Pd. V štúdiách použitých v MAIC bolo súčasťou TPC ■■■ režimov, pričom zastúpenie IxaRd bolo ■■■ % a zastúpenie Pd ■■■ %. Externá validita MonumentTAL-1 a MAIC je znížená tiež z dôvodu nezahrnutia pacientov s ECOG skóre 3 a viac. Zdroj neistoty vnímame aj v nezrelosti dát zo štúdie MonumentTAL-1 v ukazovateli OS a nepoužití poolovaných dát z oboch kohort. Porovnanie údajov o bezpečnosti a kvalite života nebolo v MAIC zahrnuté.
- **DR nepredložil dôkaz o klinickom prínose TAL voči komparátoru TPC, ktorý by bol reprezentatívny pre slovenskú klinickú prax, na základe klinickej štúdie alebo nepriameho porovnania** s dostatočnou metodologickou kvalitou (napr. sieťová meta-analýza), ktoré sa v týchto situáciách štandardne akceptuje. Klinický dôkaz pochádza z MAIC, v ktorom boli použité štúdie s TPC s výrazne odlišným zložením v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku, čo výrazne znižuje externú validitu. DR predložil v odpovedi na Výzvu č. 2 dodatočný dôkaz o porovnateľnosti klinického účinku TPC a režimov IxaRd a Pd. **Akceptujeme s extrémnou neistotou klinický dôkaz o účinnosti TPC s odlišným zložením oproti slovenskej klinickej praxi ako náhradu dôkazu o účinnosti TPC reprezentovaného najmä režimami IxaRd a Pd** v populácii pacientov, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Napriek nízkej kvalite dôkazu a riziku vytvorenia nežiaduceho precedensu v rozhodovacej praxi neodporúčame zamietnutie žiadosti z nasledujúcich dôvodov:
 - Nenaplnená medicínska potreba u týchto ťažko predliečených pacientov.
 - Významná veľkosť účinku TAL preukázaná v štúdii.
 - Momentálna nízka pravdepodobnosť vstupu nového podobne účinného liečiva s výrazne kvalitnejším klinickým dôkazom na trh.
 - Orphan status lieku Talvey a s tým súvisiaca obťažnosť vykonania RCT.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Talkvetamab pri požadovanej výške úhrady 452,50 eur za 3 mg balenie a 5 926,23 eur za 40 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol TAL ICUR voči TPC vo výške 182-tisíc eur/QALY, pričom prahová hodnota bola 200-tisíc eur/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TAL ICUR voči TPC vo výške ■■■-tisíc eur/QALY, pričom prahová hodnota je 200-tisíc eur. TAL dosahuje klinický prínos voči TPC + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■-tisíc eur. Aby bol liek Talvey nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € eur za 3 mg balenie a ■■■ € za 40 mg balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 452,50 € za 3 mg balenie a 5 926,23 € za 40 mg balenie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených maximálnych úhradách spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %) alebo iným spôsobom adresovať túto neistotu v zmluve s DR o podmienkach úhrady. Neistota vyplýva najmä z nízkej kvality použitého klinického dôkazu a nízkej externej validity MAIC.

Analýza dopadu na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Talvey v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad 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 s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v neistote pri odhade počtu vhodných pacientov.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Talvey sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 2.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	22.12.2023
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	23.12.2023
Zverejnenie projektového protokolu	13.2.2024
Prerušenie konania č. 1	21.2.2024 - 27.2.2024 (20.2.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na Výzvu 27.2.2024)
Prerušenie konania č. 2	6.4.2024 - 22.4.2024 (5.4.2024 bola zverejnená Výzva č. 2, DR odpovedal na Výzvu 22.4.2024)
Vydanie odporúčania	24.5.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1 Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva talkvetamab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s relabujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa talkvetamab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva talkvetamab?

1.2 Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • Mnohopočetný myelóm • MKCH-10¹: C90.0 • MeSH²: multiple myeloma Populácia podľa EMA³ • v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby. • Hradená liečba sa môže indikovať ○ v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, ○ na Klinike hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, ○ na Klinike hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin, ○ na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, ○ na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, ○ na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov a ○ v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ)
Intervencia (z angl. Intervention)	Talkvetamab - bišpecifická monoklonálna protilátka viažuca sa na GPRC5D receptor na plazmatických bunkách a CD3 receptor na T-bunkách. T-bunky majú následne spôsobiť bunkovú smrť. Podáva sa v dávke 0,4 mg/kg každý týždeň alebo 0,8 mg/kg každé dva týždne do progresie ochorenia alebo nevládateľnej toxicity.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	MeSH: antibodies, bispecific
Komparátor (z angl. Control)	TPC (z angl. Treatment of Physician's Choice – liečba podľa uváženia lekára), na Slovensku reprezentovaná najmä režimom IxaRd a Pd IxaRd (Ixazomib + lenalidomid + dexametazón) Ixazomib (Ixa) - proteazómový inhibítor, má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu. Lenalidomid (R) - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek a má mať antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 25 mg v 1.-21 deň 28-dňového cyklu. Dexametazón (d) - kortikosteroid, užíva sa perorálne v dávke 40 mg v 1., 8. 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. Pd (pomalidomid + dexametazón) Pomalidomid - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek a má mať antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1.-21. deň 28-dňového cyklu. MeSH: ixazomib, lenalidomide, pomalidomide, dexamethasone
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežítie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) ORR (z angl. overall response rate; miera dosiahnutia odpovede) MRD (z angl. minimal residual disease; minimálna reziduálna choroba) Kvalita života: HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: - Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu 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	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje

⁴ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia. Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵
---	---

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

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-ESMO⁶ a odporúčania IMWG⁷.
- 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).
- Hodnotenie EMA⁸.
- 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, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ EHA-ESMO - European Hematology Association; European Society for Medical Oncology

⁷ IMWG - International Myeloma Working Group

⁸ EMA - European Medicines Agency

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 hodnoteniach 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 1.2.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Neboli nájdené žiadne relevantné hodnotenia.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 1.2.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované autorkou (KC) a kontrolované vedúcimi (NK, LŠ).

2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 13.2.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli 13.2.2024 oslovená Slovenská onkologická spoločnosť, ktorá nám poskytla kontakt na klinické odborníčky. Zároveň sme oslovili aj ďalších odborníkov a odborníčky z centier uvedených v IO. Do hodnotenia sa zapojili štyria klinickí odborníci a odborníčky.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 17.1.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), Slovenská myelómová spoločnosť). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si 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 vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
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?
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 a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1,2,3]

Mnohopčetný myelóm (MM, diagnóza 90.0 podľa MKCH-10) je nádorové hematologické ochorenie plazmatických buniek. Tieto bunky sa u zdravého človeka nachádzajú v kostnej dreni a produkujú protilátky. Pri MM sa v kostnej dreni množia malígne plazmatické bunky a produkujú namiesto funkčných protilátok tzv. monoklonálny proteín (M-proteín, M-Ig alebo paraproteín). Zároveň sa v kostnej dreni netvorí dostatočné množstvo krvných teliesok (vzniká anémia, neutropénia, trombocytopenia). V aktívnom štádiu MM dochádza k typickým prejavom ochorenia v štyroch oblastiach (označované ako CRAB diagnostické kritériá):

- Calcium – zvýšená hladina vápnika v krvi
- Renal failure – zlyhávajúce obličky
- Anémia
- Bone disease – poškodenie kostí.

Ochoreniu MM predchádza u všetkých pacientov MGUS (z angl. monoclonal gammopathy of undetermined significance – monoklonálna gamapatia nejasného významu). Ide o benígny stav, charakterizovaný mierne zvýšeným počtom plazmatických buniek a množstva M-proteínu. Samotný MM sa delí na tlejúci (SMM – z angl. smouldering MM) a aktívny MM. Na liečbu sú indikovaní pacienti s aktívnym MM (splňa aspoň jedno z CRAB kritérií) alebo SMM s vysokým rizikom progresie. Vysoké riziko progresie je definované na základe MDE (z angl. Myeloma-defining events – udalosti definujúce myelóm): CRAB, podiel monoklonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni $\geq 60\%$; pomer voľných ľahkých reťazcov ≥ 100 ; viac než jedno ložisko väčšie než 5 mm na MRI).

Relabujúci alebo refraktérny mnohopočetný myelóm (RRMM) je MM, ktorý po odpovedi na liečbu po určitom čase relabuje (stav pacienta sa opäť zhorší) alebo nereaguje dobre na liečbu (ochorenie postupuje už počas liečby alebo tesne po ukončení liečby). Pacienti preto musia podstupovať viacero líníí liečby.

Prevalencia MM bola pri prehodnotení orphan statusu v 07/2023 odhadovaná na 4,6 z 10 000 obyvateľov EÚ a prípady MM tvoria asi 1,32 % prípadov všetkých rakovín v EÚ [4].

Rizikové faktory ochorenia

Diagnóza je najčastejšia vo veku 65 – 74 rokov, muži sú postihnutí 1,5-krát častejšie než ženy a černosi bývajú postihnutí približne 2-krát častejšie než belosi a Aziati [1].

K rizikovým faktorom MM patrí expozícia niektorými chemikáliami (napr. benzén, dioxíny, pesticídy, pohonné látky a výfukové splodiny, riedidlá a čistiace prostriedky) a vírusmi (napr. HIV, vírusy hepatitídy, herpes vírusy, vírus Simian 40). Asi 5 – 7 % diagnostikovaných pacientov má príbuzných, u ktorých bol potvrdený MM alebo MGUS. Asi u 20 % pacientov s MGUS sa časom rozvinie MM (ročné riziko je na úrovni 1 %).

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 mg/dl.) [2].

Prognostický nástroj najčastejšie používaný u pacientov s MM na vyhodnotenie rizika progresie ochorenia a smrti je R-ISS. Ide o revidovaný ISS (z angl. International Staging System – medzinárodný systém štádií). R-ISS kombinuje kritériá pôvodného ISS (beta-2-mikroglobulín a albumín) a nové kritériá (genetické a LDH). Použité kritériá sú zhrnuté na obrázku (Obrázok 1). Podľa štádia R-ISS je celkové prežívanie po 5 rokoch v štádiu I 82 %, v štádiu II 62 % a v štádiu III 40 % [5].

Obrázok 1: Kritériá pre určenie štádia podľa R-ISS

Standard Risk Factors for MM and the R-ISS

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin $\geq$ 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System.

Zdroj: [5]

Závažnosť a symptómy [1]

MM je nevyliciteľné ochorenie, pacienti teda podstupujú liečbu, ktorá navodí remisiu alebo spomalenie progresie ochorenia, ale neskôr nastane relaps a pacienti musia podstupovať ďalšie línie liečby. Výsledky retrospektívnej štúdie ukazujú trend skracovania času do progresie (PFS, z angl. progression-free survival) a celkového prežívania

(OS, z angl. overall survival) s každou nasledujúcou líniou liečby [6]. Príčinou smrti býva samotné ochorenie alebo komplikácie spojené s ochorením či s liečbou. Iba 10 – 15 % pacientov s MM dosahuje prežívanie porovnateľné so všeobecnou populáciou.

V skorých štádiách môže byť MM bez príznakov a diagnostikuje sa náhodou pri vyšetrení krvi či moču. V pokročilejšom štádiu sa prejavujú rôznorodé príznaky. V súvislosti so vznikom lézií v kostiach sa objavuje bolesť kostí, osteoporóza, zlomeniny kostí, zvýšená hladina vápnika. Znížená tvorba krvných doštičiek, červených a bielych krviniek sa prejaví anémiou, únavou, náchylnosťou na infekcie a zvýšenou krvácanosťou. Zvýšené množstvo M-proteínu v krvi sa prejavuje ako hyperviskozita krvi, môže byť príčinou bolesti hlavy, nevoľnosti a problémov so zrakom. Hyperviskozita krvi spolu s hyperkalcémiou prispievajú k zhoršovaniu funkcie obličiek. Zlyhávanie obličiek spôsobí opuchy, únavu, nevoľnosť, stratu chuti do jedla.

3.2 Diagnostika ochorenia (A0024)

Uvádzame kritériá podľa IMWG (z angl. International Myeloma Working Group - medzinárodná pracovná skupina pre myelóm) [1].

Základné diagnostické kritériá pre MM zahŕňajú:

- Podiel monoklonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni
- Množstvo M-proteínu v krvnej plazme

Pri podiele plazmatických buniek nad 10 % a množstve M-proteínu ≥ 30 g/l bez prítomnosti MDE ide o SMM.

Aktívny MM sa diagnostikuje pri podiele plazmatických buniek nad 10 % a množstve M-proteínu ≥ 30 g/l a prítomnosti aspoň jedného MDE [1,7]:

- aspoň jedno z CRAB kritérií
 - hyperkalcémia
 - zlyhávanie obličiek
 - anémia
 - poškodenie kostí,
- viac než 60 % plazmatických buniek,
- pomer zapojených/nezapojených ľahkých reťazcov viac než 100,
- viac než 1 ložisko potvrdené zobrazovacou metódou.

Kritériá pre hodnotenie klinickej odpovede na liečbu podľa IMWG [8]

Odpoveď na liečbu sa hodnotí na základe prítomnosti M-proteínu vyšetrovanej imunofixáciou a podielu plazmatických buniek v kostnej dreni. Úplná odpoveď (CR, z angl. complete response) je definovaná ako negatívny výsledok imunofixácie a normálny počet plazmatických buniek (≤ 5 %). Prehľad definovaných druhov odpovede uvádzame na obrázku (Obrázok 2).

Obrázok 2: Definície liečebných odpovedí pri MM

Tab. 5.1. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG (Durie, 2006; Rajkumar, 2011 a 2022).

sCR	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo ≤ 4 barevné průtokové cytometrie
CR	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni ($\leq 5\%$) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR	$\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 h nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 h a $\geq 50\%$ zmenšení velikosti event. plazmocyтому
MR	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49% zmenšení velikosti event. plazmocyтому
SD	nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD	$\geq 25\%$ nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu = podrobnější kritéria jsou uvedena dále v textu

CR – kompletní remise (*complete remission*); MR – minimální léčebná odpověď (*minimal remission*); PD – progresse onemocnění (*progressive disease*); PR – částečná remise (*partial remission*); sCR – stringent CR; SD – stable disease; VGPR – very good PR

Zdroj: [8], převzaté z [7]

Hodnotí sa tiež MRD (z angl. minimal residual disease - minimálna reziduálna choroba). MRD zistená po liečbe je prognostickým faktorom pre vznik relapsu. Sleduje sa prítomnosť monoklonálnych plazmatických buniek pomocou metódy NGS (z angl. Next-Generation Sequencing - sekvenovanie novej generácie) alebo prietokovou cytometriou a ložísk na CT.

Kritériá pre hodnotenie progresie alebo relapsu podľa IMWG [8]

O progresii MM hovoríme pri novej aktivite po odpovedi na liečbu, ktorá bola horšia než CR. Progresia je definovaná ako zvýšenie M-proteínu o 25 % oproti najnižšej dosiahnutej hodnote po liečbe, zvýšenie množstva ľahkých reťazcov v moči o 25 %, vznik nového ložiska alebo zväčšenie pôvodného o viac 50 % (a minimálne 1 cm), novo vzniknutá hyperkalcémia, pokles hemoglobínu o 20 g/l alebo zvýšenie kreatinínu na viac než 177 $\mu\text{mol/l}$.

Relaps je definovaný ako jedna z nasledujúcich udalostí po predchádzajúcom potvrdenom MRD:

- strata MRD negativity,
- opätovné zistenie M-proteínu v sére alebo moči,
- viac než 5 % plazmatických buniek v kostnej dreni alebo
- iné známky progresie.

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V súčasnosti nie sú na Slovensku pre MM dostupné štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) schválené Ministerstvom zdravotníctva SR (MZ SR). Uvádzame odporúčania Českej myelómovej skupiny, Slovenskej myelómovej skupiny a Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti zhrnuté v publikácii Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu z roku 2023 [7]. Tieto odporúčania sú v súlade s odporúčaniami IMWG z roku 2021 a ESMO (Z angl. European Society of Medical Oncology – Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu) z roku 2021.

Klinické vyšetrenie

Diagnóza MM sa potvrdí na základe vyšetrení krvi a moču, zobrazovacích vyšetrení a výsledkov biopsie. Lekár prvého kontaktu pri podozrení vykoná základné vyšetrenia krvi a RTG. Vyšetrenia na potvrdenie diagnózy a určenie štádia ochorenia vykoná lekár na špecializovanom pracovisku. Prehľad uvádzame na obrázku (Obrázok 3).

Obrázok 3: Prehľad vyšetrení využívaných pri diagnostike MM

Skriningové testy pri podozrení na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu – provádí lékař na hematologickém pracovišti	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
krevní obraz, sedimentace erytrocytů	aspirát kostní dřeně vč. průtoková cytometrie, trepanobiopsie	FISH, NGS, stanovení cirkulujících plazmatických buněk (průtoková cytometrie)	imunohistologie kostní dřeně a průtoková cytometrie periferní krve	koncentrace vitamínu B12 a kys. listové při makrocytóze
ionty vč. Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	imunofixační vyšetření přítomnosti MIG v séru a moči*, kvantita polyklonálních imunoglobulinů	kvantifikace MIG v séru a moči (aktuálně denzitometrií, do budoucna hmotnostní spektrometrie)	urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin, LD, CRP	vyšetření viskozity plazmy při známkách hyperviskozity, nezaměřovat s krví nebo séra
elektroforéza séra moči, cílené RTG vyš.	volné lehké řetězce v séru a jejich poměr*	Ca, albumin, LDH, beta2- mikroglobulin	low-dose CT skeletu, cílené CT nebo MR nově PET/CT	PET/CT event. PET/MR a průtoková cytometrie při MRD negativitě

* imunofixační vyšetření a stanovení volných lehkých řetězců v séru mohou v závislosti na typu příznaků indikovat i lékaři jiných specializací (např. neurologie nebo nefrologie)

Zdroj: [7]

Vyšetrenia krvi a moču

Okrem základného krvného obrazu, sedimentácie a biochemických parametrov je potrebné vyšetriť aj špecifické parametre súvisiace s MM: celkové množstvo proteínov v krvi, sérový beta-2-mikroglobulín, laktát-dehydrogenáza (LDH), C-reaktívny proteín, glukóza, imunofixačná elektroforéza M-proteínu, celkové množstvo Ig, množstvo voľných ľahkých reťazcov a pomer ľahkých/ťažkých reťazcov.

Zobrazovacie vyšetrenia

Preferovanou zobrazovacou metódou je nízкодávkové CT. Je možné použiť aj PET-CT alebo MRI. Prítomnosť ložísk potvrdená CT alebo MRI vyšetrením sa považuje za splnenie CRAB kritérií, bez ohľadu na výsledok RTG.

Biopsia

Biopsia kostnej drene sa obvykle vykonáva z lopaty panvovej kosti. Okrem aspiračnej biopsie sa odporúča vykonať aj trepanobiopsiu. Vzorku z biopsie je potrebné vyšetriť cytogeneticky, metódou FISH (z angl. Fluorescent In Situ Hybridization – fluorescenčná in situ hybridizácia) a imunofenotypizáciou.

Molekulárna diagnostika

Genetické vyšetrenie sleduje mutácie významné pre určenie rizikovosti MM: t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), trizómie, del(17p). Súčasťou R-ISS je prítomnosť t(4;14), t(14;16) alebo del(17p), avšak za vysoko-rizikové sa považujú aj t(14;20) a gain (1q). U pacientov s potvrdenou mutáciou je vhodné upraviť liečbu s ohľadom na zvýšené riziko [9].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Diagnostika v slovenskej praxi sa podľa DR riadi odporúčaniami Českej myelómovej skupiny, Slovenskej myelómovej skupiny a Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti zhrnutými v publikácii Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu z roku 2023, uvedené vyššie. Túto publikáciu ako východiskovú pre klinickú prax uvádzajú aj oslovení odborníci.

3.3 Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V súčasnosti nie sú na Slovensku pre MM dostupné ŠDTP schválené MZ SR. Manažment pacienta s MM podľa IMWG [8] zahŕňa tieto postupy:

Čakanie a aktívne sledovanie

Aktívne sledovanie sa uplatňuje pri MGUS a SMM. Po progresii do MM je potrebné pristúpiť k liečbe [1].

Rádioterapia

V liečbe MM sa rádioterapia používa pri nezvládnuteľnej bolesti kostí, príznakoch kompresie miechy alebo patologických zlomeninách na zmenšenie konkrétneho ložiska [10].

Operačná liečba

Chirurgická liečba sa používa pri zlomeninách dlhých kostí, na stabilizáciu chrbtice alebo pri kompresii miechy [10].

Farmakoterapia

ESMO a IMWG odporúča v liečbe MM kombinované režimy v indukčnej a lenalidomid v udržiavacej fáze liečby pre novo diagnostikovaných pacientov.

Kombinované režimy zahŕňajú:

- Imunomodulátory (IMiD): lenalidomid, talidomid, pomalidomid,
- proteazómové inhibítory (PI): bortezomib, karfilzomib, ixazomib a
- anti-CD38 protilátky (anti-CD38): daratumumab, izatuximab.

Pri ASCT (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation - autológna transplantácia kmeňových buniek) sa ako myeloablačná terapia podáva melfalan. Pri relapse alebo progresii sa odporúčajú kombinované režimy a prípadne ďalšia ASCT. Ďalšie možnosti liečby sú selinexor, belantamab mafodotín [10].

Autológna transplantácia kmeňových buniek

Podanie kmeňových buniek získaných z periférnej krvi pacienta po indukčnej fáze liečby. V prípade vhodnosti pacienta sa odporúča ASCT, pretože výrazne zlepšuje celkové prežívanie pacientov [10].

Farmakologická liečba podľa odporúčania EHA/ESMO z roku 2021 [11]

V prvej línii liečby pre pacientov vhodných na ASCT sa odporúča indukčná liečba jedným z týchto režimov:

- VRd (bortezomib + lenalidomid + dexametazón)
- DaraVTD (daratumumab + bortezomib + talidomid + dexametazón)
- VTD (bortezomib + talidomid + dexametazón)
- VCD (bortezomib + cyklofosfamid + dexametazón)

a následne melfalan a ASCT. Konsolidačná terapia (krátkodobá liečba po ASCT obvykle rovnakým režimom ako v indukčnej fáze, ktorá je určená na upevnenie alebo prehĺbenie odpovede na liečbu) nie je štandard v liečbe MM, ale môže sa zvážiť. Udržiavacia liečba lenalidomidom je štandardná terapia pre všetkých pacientov po ASCT.

V prvej línii liečby pre pacientov nevhodných na ASCT sa používajú režimy:

- VRd (bortezomib + lenalidomid + dexametazón)
- DaraVMP (daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizón)
- DaraRd (daratumumab + lenalidomid + dexametazón)
- Pri nevhodnosti alebo nedostupnosti predchádzajúcich režimov možno zvážiť Rd (lenalidomid + dexametazón) a VMP (bortezomib + melfalan + prednizón).

V druhej línii je možné opätovné podanie ASCT u pacientov, ktorí v prvej línii absolvovali ASCT a udržiavaciu liečbu lenalidomidom a boli v remisii aspoň 36 mesiacov.

Režimy vhodné v druhej línii podľa režimu použitého v prvej línii sumarizuje Obrázok 4. Dôležitou informáciou je citlivosť alebo refraktérnosť voči použitým liečivám. Za refraktérneho sa pacient považuje, ak došlo k progresii počas liečby alebo tesne po ukončení liečby (do 60 dní) [7].

Ak pacient v 1. línii dostal režim VRd, liečba v druhej línii sa vyberie podľa citlivosti na lenalidomid a bortezomib. Ak pacient v 1. línii dostal režim DaraRd, rozhodujúca je citlivosť na lenalidomid a naopak pri DaraVMP/DaraVTD je rozhodujúca citlivosť na bortezomib.

V ďalších (3. a vyšších) líniiach sa opäť vyberá režim podľa citlivosti na lenalidomid a bortezomib. V prípade pacientov refraktérnych na všetky tri hlavné skupiny liečiv (imunomodulátor, proteazómový inhibítor a protilátku proti CD38, tzv. triple-refractory, z angl. trojito-refraktérni) sú ďalšie možnosti liečby výrazne obmedzené. Odporúčanou liečbou je Sd (selinexor + dexametazón) alebo belantamab mafodotín, prípadne účasť v klinickej

štúdií a liečba experimentálnym liečivom. V čase publikovania odporúčaní EHA/ESMO nebol talkvetamab dostupnou možnosťou a preto nie je uvedený v odporúčaní. V aktuálnom odporúčaní NCCN (z angl. National Comprehensive Cancer Network - americké združenie centier pre liečbu rakoviny) sa talkvetamab uvádza ako preferovaná možnosť liečby u pacientov po minimálne 4 predchádzajúcich liečbach [12]. Toto odporúčanie je v súlade s registráciou lieku v FDA, ktorá umožňuje TAL podávať v 5. a vyššej línii na rozdiel od registrácie v EMA, ktorá uvádza 4. a vyššiu línii. Možnosti liečby v 3. a vyššej línii podľa EHA/ESMO sú zhrnuté na obrázku (Obrázok 5).

Obrázok 4: Odporúčané režimy v druhej línii

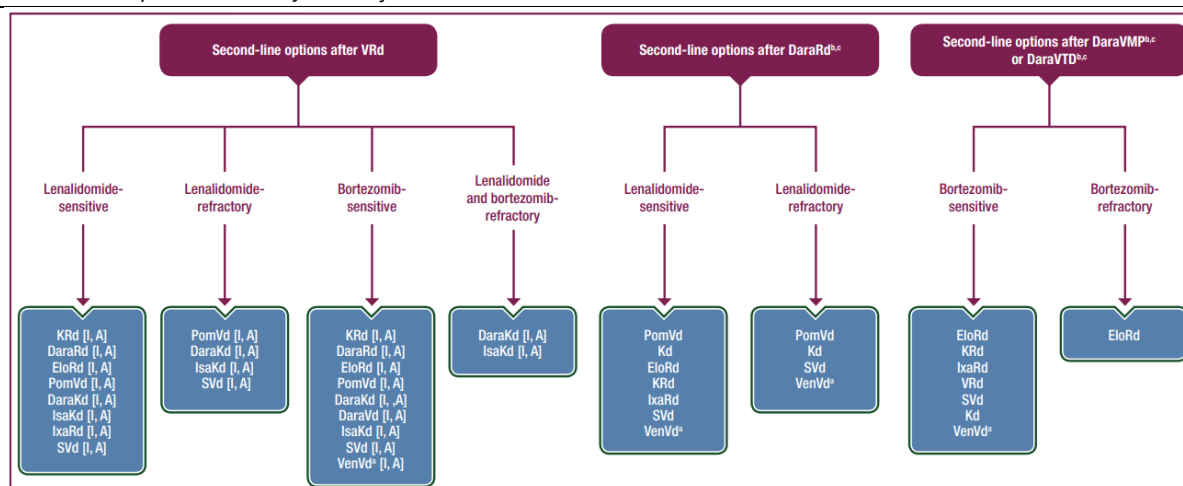


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.

The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):

• second-line options after VRd first-line treatment

• second-line options after DaraRd first-line treatment and

• second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PomVd, pomalidomide/bortezomib/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; S, selinexor; Vd, bortezomib/dexamethasone; VMP, bortezomib/melphalan/prednisone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

^a Patients with t(11;14).

^b Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.

^c All recommendations for patients who receive front-line therapy with Dara-based therapies are based on panel consensus as there are no trials evaluating regimens in second-line therapy that include patients refractory or exposed to Dara.

Zdroj: [11]

Obrázok 5: Odporúčané liečebné režimy v tretej a ďalších líniiach (po druhom a ďalšom relapse)

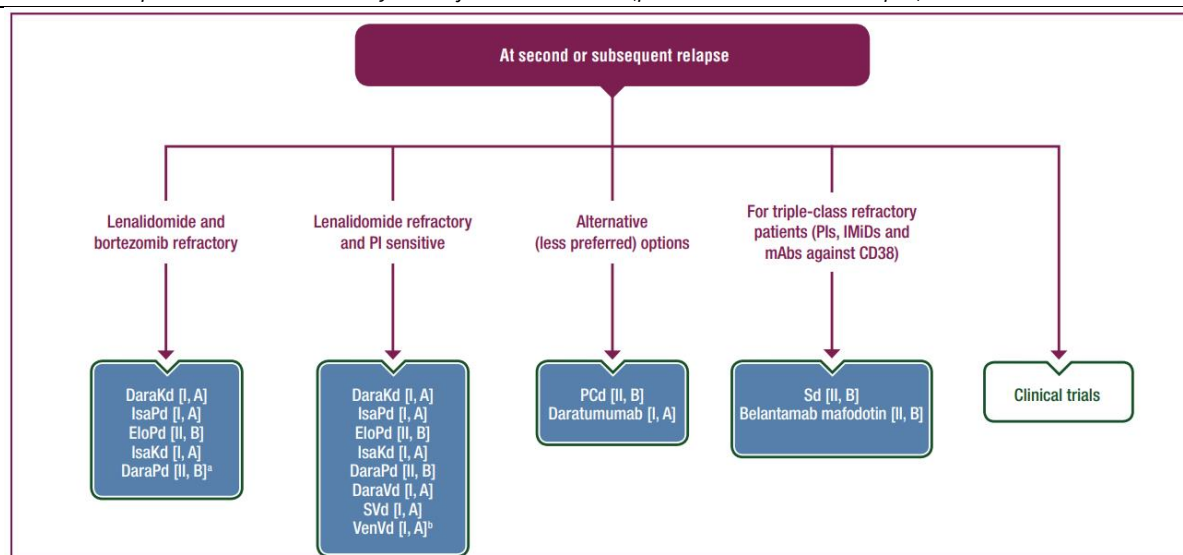


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.

^a Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.

^b For patients with t(11;14) or high BCL2 levels.

Zdroj: [11]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Na základe prieskumu uskutočneného k 31.8.2022 na slovenských pracoviskách predložil DR zastúpenie liečebných režimov v 4. a ďalších líniiach u pacientov s RRMM. Prieskum zahŕňa 8 pracovísk, na ktorých by sa podľa vyjadrenia DR malo liečiť 100 % pacientov s MM na Slovensku. Výsledky prieskumu sú nasledovné:

- režim IxaRd sa má používať u 47 % pacientov,
- režim Pd/PCd u 39 % pacientov a
- režimy Rd/RCd, VCd a KRd zastúpenie nižšie než 10 %.

Od roku 2022, kedy bol prieskum uskutočnený, sa udiala v oblasti liečby MM na Slovensku zmena, týkajúca sa IO lieku Darzalex (liečivo daratumumab). IO bolo rozšírené z pôvodnej 3. a 4. línii aj pre 1. líniiu (u pacientov nevhodných na ASCT). Nie je jasné, či táto zmena mohla ovplyvniť postup lekárov pri liečbe v 4. línii u časti pacientov, výsledky prieskumu by tak nemuseli plne zodpovedať súčasnej situácii.

Na základe predpokladu o možnom podávaní Dara v 4. línii a neistoty ohľadne aktuálnosti výsledkov prieskumu sme pristúpili k zverejneniu Výzvy č. 1 so žiadosťou o doplnenie komparátorov. Na základe vstupov klinických odborníkov však usudzujeme, že v 4. línii bude Dara (v monoterapii alebo v kombinácii DaraVd) podávaný iba u zanedbateľnej časti pacientov. V prípade nedostupnosti iných účinných alternatív pripúšťajú aj podávanie Dara u pacientov, ktorí dostávali Dara už v 1. línii, avšak prikláňajú sa k možnosti podávať ho hneď v 3. línii. Vstupy zároveň potvrdzujú používanie režimov Pd a IxaRd v 4. línii. Ako dominantný režim v 4. línii odborníci zhodne preferujú režim Pd. Na základe týchto informácií sme akceptovali odpoveď na Výzvu č. 1 a pôvodne predložené zloženie komparátora.

Odborníci ďalej upozorňujú na nenaplnenú medicínsku potrebu, keďže v 4. línii liečby sú možnosti pomerne obmedzené a v 5. a vyššej línii nie je na Slovensku kategorizovaná žiadna účinná liečba uvedená v odporúčaniach EHA/ESMO.

3.4 Opis intervencie (B0001)

Talkvetamab

Hodnotená intervencia pozostáva z liečiva talkvetamab podávaného subkutánne raz týždenne alebo raz za dva týždne.

Talkvetamab (alebo talquetamab, skratene TAL) je bišpecifická monoklonálna protilátka s dvoma väzobnými miestami – pre GPRC5D receptor na plazmatických bunkách a CD3 receptor na T-bunkách. Táto väzba má za následok nasmerovanie (z angl. redirecting) T-buniek do bezprostrednej blízkosti plazmatických buniek a ich priamu interakciu. To má spôsobiť smrť plazmatických buniek sprostredkovanú T-bunkami a navodiť remisiu ochorenia. Liek Talvey je injekčný roztok na subkutánne podanie. Liečba sa má podávať v dávke 0,4 mg/kg každý týždeň alebo 0,8 mg/kg každé dva týždne do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity [13].

3.5 Registrácia technológie (A0020)

Liek Talvey bol na európskej úrovni podmienene registrovaný na liečbu pacientov s MM v 08/2023. Pred riadnou registráciou lieku EMA očakáva doplnenie sledovania s dĺžkou dva roky zo štúdie MonumentTAL-1 a dlhodobé komparatívne dáta z prebiehajúcej štúdie fázy 3 MonumentTAL-3 (64407564MMY3002, štúdia porovnáva TAL+Dara/TAL+Dara+P voči Dara+P+d) [14].

TAL získal v EÚ status „orphan“ lieku (liek určený na ojedinelé ochorenie) v 08/2021.

Aktuálne znenie indikácie v SPC [13]:

Liek Talvey je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby.

3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Talvey nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko

NICE (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, anglická HTA agentúra) nehodnotil ani v súčasnosti nehodnotí liek Talvey.

Česko

SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) nehodnotil ani v súčasnosti nehodnotí liek Talvey.

V priebehu hodnotenia nebolo nájdené žiadne iné relevantné hodnotenie lieku Talvey.

3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu v indikácii RRMM v 4. a ďalšej línii:

- 452,50 € za balenie lieku Talvey 1x3 mg (ŠÚKL kód 4293E TALVEY 2 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1,5 ml/3 mg (liek. inj. skl.), subkutánne použitie) a
- 5 926,23 € za balenie lieku Talvey 1x40 mg (ŠÚKL kód 4294E, TALVEY 40 mg/ml injekčný roztok, sol inj 1x1 ml/40 mg (liek. inj. skl.), subkutánne použitie).

Požadovaná úhrada je vo výške navrhovanej maximálnej úhrady lieku vo verejnej lekárni odvodená z úradne určenej ceny [15] za predpokladu nulového doplatku, teda DR v žiadosti nenavrhuje zľavu. Úradne určená cena je v súlade s Európskou referenčnou cenou. Požadovaný je spôsob úhrady lieku A.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky proti CD38 a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby.

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, na Klinike hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, na Klinike hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov a v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), HEM (hematológ).

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

3.9 Relevantné komparátory (B0001)

Za komparátor v indikácii liečba RRMM v 4. a ďalších líniiach považujeme TPC (z angl. Treatment of Physician's Choice – liečba podľa uváženia lekára). V slovenskej klinickej praxi predstavujú TPC najmä režimy IxaRd a Pd. Tento komparátor je v súlade s predloženým farmakoeconomickým rozborom (FER).

Režim IxaRd (Ixazomib + lenalidomid + dexametazón)

Ixazomib (Ixa) je liečivo zo skupiny proteazómových inhibítorov. Má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Na Slovensku je kategorizovaná perorálna forma [16]. Je indikovaný v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom v 2. línii u pacientov s vysokorizikovým cytogenetickým profilom a v 3. a 4. línii u pacientov s RRMM, ktorí nie sú vhodní na liečbu bortezomibom [16]. Odporúčaná dávka je 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu [17].

Lenalidomid (R) patrí medzi imunomodulačné liečivá. Väzbou na E3 ubikvitín kinázový komplex a proteíny Aiolos a Ikaros má inhibovať proliferáciu a navodzovať apoptózu. Má mať aj antiangiogenetickú a proerytropoetickú aktivitu a má zvyšovať aktivitu T-buniek a NK buniek (z angl. natural killers - prirodzené zabijáče). Je dostupný v perorálnej forme. Odporúčaná dávka je 25 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu [18].

Dexametazón (d) je glukokortikoid s protizápalovým, antialergickým, antipyretickým a imunosupresívnym účinkom [19]. S výnimkou stavov, u ktorých nie je možné podávať inú liečbu, sa dexametazón podáva vždy v kombinácii [19]. Odporúčaná dávka je 40 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu.

Režim Pd (Pomalidomid + dexametazón)

Pomalidomid (P) patrí medzi imunomodulačné liečivá. Má pôsobiť rovnakým mechanizmom ako lenalidomid. Má pôsobiť cytotoxicky aj na línie buniek rezistentné voči lenalidomidu. Na Slovensku je hrađený na liečbu RRMM v 4. línii u pacientov, ktorí predtým absolvovali liečbu bortezomibom a lenalidomidom a nie sú vhodní na ďalšiu liečbu bortezomibom [16]. Odporúčaná dávka je 4 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu [20].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

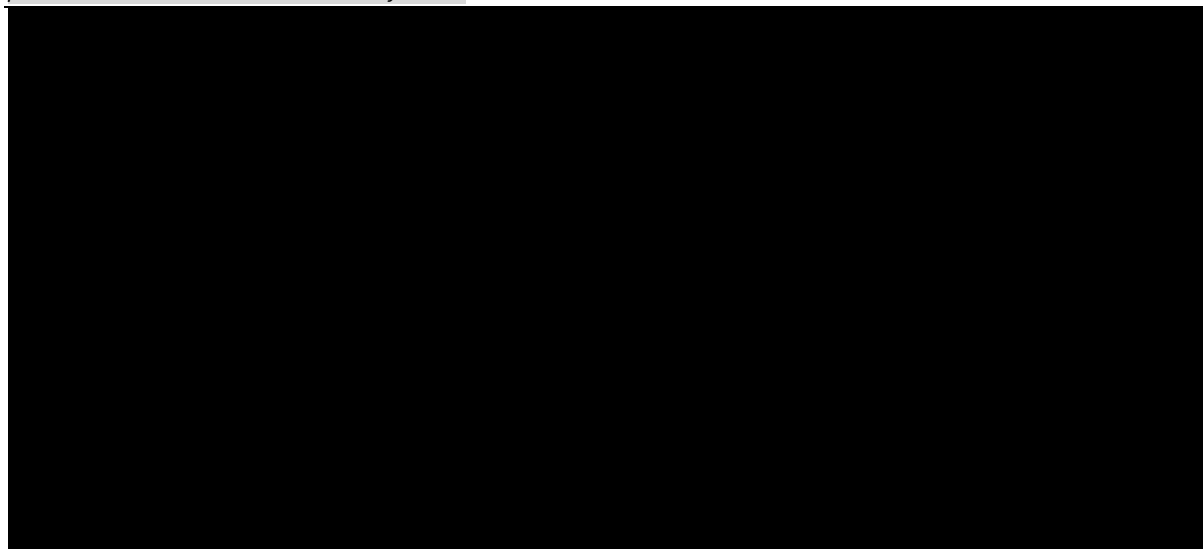
S komparátorom navrhnutými DR súhlasíme (IxaRd, Pd). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Liečivá ixazomib (Ixa), lenalidomid (R), dexametazón (d), pomalidomid (P) sú na Slovensku v danej indikácii kategorizované a sú súčasťou odporúčaní. Podľa výsledkov prieskumu predloženého DR majú relevantné zastúpenie v klinickej praxi. Preto režimy IxaRd a Pd považujeme za komparátory v súlade s DR.
- Liečivo daratumumab (Dara) je na Slovensku kategorizované na liečbu v 3. alebo 4. línii v kombinácii DaraVd alebo v monoterapii u pacientov po liečbe proteazómovým inhibítorom a imunomodulátorom. DR v rámci podania poskytol prieskum uskutočnený v roku 2022 na 8 pracoviskách, ktoré by mali zahŕňať 100 % pacientov na SR liečených na MM. Výsledky týkajúce sa používaných liečebných režimov u pacientov v 4. a ďalších líniiach sumarizuje Obrázok 6. Režimy Dara nemajú podľa prieskumu v 4. a vyššej línii žiadne zastúpenie.
- Z údajov v účte poistenca uverejneného NCZI za rok 2022 (posledný dostupný rok, zároveň posledný rok, kedy Dara nebol kategorizovaný na liečbu MM v prvej línii a bol kategorizovaný na liečbu v 3. a 4. línii) vyplýva, že 110 pacientov užívalo v priebehu roka 2022 Dara v indikácii MM [21]. Tento počet je v súlade s odhadovanými počtami pacientov liečených v 3. a vyššej línii. Tieto údaje sú v rozpore s prieskumom z toho istého roku poskytnutým DR, v ktorom sa neuvádza žiadne zastúpenie režimov s Dara. Takáto situácia by bola možná za predpokladu, že u všetkých pacientov, ktorí v roku 2022 užívali Dara, išlo o 3. líniu. Nie je jasné, či je takýto extrémny scenár (100 % v 3. línii a 0 % v 4. línii) pravdepodobný.
- Prieskum bol uskutočnený v roku 2022, kedy bola situácia mierne odlišná od aktuálnej klinickej praxe, najmä z dôvodu zmeny v IO Dara. Kým v roku 2022 bol kategorizovaný na liečbu RRMM v 3. a 4. línii, od roku 2023 je kategorizovaný aj v 1. línii. Je možné, že v roku 2022 bol Dara podávaný v najskoršej možnej (teda 3.) línii a v 4. línii preto lekári preferovali podávanie iných režimov. Pri podaní v 1. línii podľa najnovšej zmeny IO sa preferencie lekárov ohľadne 4. línie mohli zmeniť.
- Na základe požadovaného IO pre Talvey budú všetci pacienti predliečení Dara (keďže IO obsahuje podmienku predchádzajúcej liečby anti-CD38), avšak máme za to, že to nevylučuje možnosť opätovného podania Dara v niektorej z vyšších línii, keď sú všetky ostatné možnosti liečby vyčerpané. Tento predpoklad je v súlade s odporúčaním Českej myelómovej skupiny pre liečbu 4. relapsu.
- DR sme požiadali vo Výzve č. 1 o doplnenie komparátorov Dara a DaraVd. V odpovedi na výzvu DR uviedol, že opakované použitie Dara nie je uvedené v SPC a preto by takéto podávanie nemohlo byť hrađené. NIHO zastáva názor, že SPC takéto použitie nevylučuje a samotné observačné štúdie LocoMMotion a MoMMent predložené DR zahŕňali takýchto pacientov (približne 11 % pacientov dostávalo Dara, hoci všetci už boli predliečení anti-CD38, z toho 97 % Dara). Klinickí odborníci takisto nevylúčili opätovné podanie v prípade nedostatku iných liečebných alternatív. DR ďalej uviedol, že jediný možný mechanizmus na úhradu by predstavoval využitie § 88 a na základe jemu dostupných informácií z centier, ktoré indikujú liečbu daratumumabom, takáto úhrada nebola schválená žiadnemu pacientovi. DR neuvádza, či má vedomosť o úhrade takejto liečby na základe ZKL a ani neuvádza, akého obdobia sa týka táto vedomosť.
- Predpoklad o použití Dara v 4. línii sme overovali aj s klinickými odborníkmi a odborníčkami. Tí nevylúčili možnosť podať Dara (v monoterapii alebo režime DaraVd) v 4. línii aj pacientom predliečeným Dara v predošlých líniiach liečby (teda cieľovej populácii pre TAL) a uvádzajú tieto režimy ako kategorizované alternatívy pre 4. líniu. Zhodujú sa však, že by sa priklonili k použitiu v 3. línii a dominantné postavenie

v 4. línii má režim Pd. Potvrdzujú aj používanie lxaRd. Na základe týchto informácií z klinickej praxe sme akceptovali výsledky DR predloženého prieskumu a za relevantné komparátory považujeme Pd a lxaRd.

- Vo Výzve č. 2 sme DR žiadali o predloženie dôkazu o klinickej účinnosti TAL v porovnaní s režimami Pd a lxaRd. DR požadovaný dôkaz nepredložil. V odpovedi na Výzvu č. 2 doplnil analýzu účinnosti u pacientov s režimami Pd a lxaRd v štúdiách LocoMMotion a MoMMent v porovnaní s účinnosťou TPC. DR uviedol, že výsledky analýzy potvrdzujú predpoklad podobnej účinnosti a je preto možné použiť dôkaz o klinickej účinnosti TAL v porovnaní s TPC namiesto samostatného porovnania sa s komparátormi Pd a lxaRd. Napriek výhradám voči argumentácii DR sme akceptovali použitie zmiešaného komparátora TPC. Podrobnejšiu diskusiu k odpovedi na Výzvu č. 2 uvádzame v časti 4.6.1.

Obrázok 6: Zastúpenie režimov v slovenskej praxi na základe prieskumu uskutočneného DR na slovenských onkologických pracoviskách v 4. a ďalších líniiach liečby RRMM



Zdroj: [15]

3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory režimy Dara, DaraVd, DaraKd, IsaPd, EloPd, DaraPd, IsaKd, SVd/Sd, VenVd, belantamab mafodotín, Rd/RCd, VCd, KRd.

Liečivá izatuximab (Isa), elotuzumab (Elo), karfilzomib (K), venetoklax (Ven), selinexor (S), belantamab mafodotín nie sú na Slovensku v danej indikácii kategorizované a nie sú k dispozícii údaje, ktoré by nasvedčovali, že sa v klinickej praxi využívajú. Preto režimy s týmito liečivami za komparátory nepovažujeme. Liečivo Dara je kategorizované v danej indikácii, ale v súlade s diskusiou uvedenou vyššie nepovažujeme za komparátory režimy obsahujúce Dara.

DaraVd (daratumumab + bortezomib + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA/ESMO odporúčaníach a je kategorizovaný na Slovensku pre použitie v 3. a 4. línii. Na základe vstupov odborníkov nepredpokladáme významné zastúpenie v 4. línii.

Daratumumab v monoterapii je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO a na Slovensku je hrađený na liečbu RRMM v 3. a 4. línii u pacientov, ale na základe vstupov odborníkov nepredpokladáme významné zastúpenie v 4. línii.

IsaPd (izatuximab + pomalidomid + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO, ale na Slovensku nie je Isa kategorizovaný. Použitie v praxi nepredpokladáme.

IsaKd (izatuximab + karfilzomib + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO, ale na Slovensku nie je Isa kategorizovaný. K je kategorizovaný iba na liečbu MM v 2. línii. Použitie v praxi nepredpokladáme.

EloPd (elotuzumab + pomalidomid + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO, ale na Slovensku nie je Elo kategorizovaný. Použitie v praxi nepredpokladáme.

DaraKd (daratumumab + karfilzomib + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO, ale na Slovensku je Dara kategorizovaný na liečbu RRMM v kombinácii DaraVd alebo v monoterapii a K je kategorizovaný iba na liečbu MM v 2. línii. Použitie v praxi nepredpokladáme.

DaraPd (daratumumab + pomalidomid + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO, ale na Slovensku je Dara kategorizovaný na liečbu RRMM v kombinácii DaraVd alebo v monoterapii. Použitie v praxi nepredpokladáme.

SVd, Sd (Selinexor + dexametazón ± bortezomib) - selinexor nie je na Slovensku kategorizovaný a jeho použitie v praxi nepredpokladáme.

VenVd (venetoklax + bortezomib + dexametazón) - V nie je na Slovensku na liečbu MM kategorizovaný a použitie tohto režimu nepredpokladáme.

belantamab mafodotín - liečivo nie je na Slovensku kategorizované a jeho použitie v praxi nepredpokladáme.

Rd/RCd (lenalidomid + dexametazón ± cyklofosfamid) - liečivá sú kategorizované na liečbu RRMM. Režim nie je medzi odporúčanými možnosťami EHA/ESMO a jeho zastúpenie v praxi je podľa prieskumu DR pod úrovňou 10 %.

VCd (bortezomib + cyklofosfamid + dexametazón) - liečivá sú kategorizované na liečbu RRMM. Režim nie je medzi odporúčanými možnosťami EHA/ESMO a jeho zastúpenie v praxi je podľa prieskumu DR pod úrovňou 10 %.

KRd (karfilzomib + lenalidomid + dexametazón) - liečivá sú kategorizované na liečbu RRMM, ale K je indikovaný iba v 2. línii liečby. Režim nie je medzi odporúčanými možnosťami EHA/ESMO a jeho zastúpenie v praxi je podľa prieskumu DR pod úrovňou 10 %.

3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002)

Predpokladaným prínosom liečby talkvetamabom podľa DR je dlhšie zotrvanie pacientov v stave bez zhoršenia ochorenia a dlhšie celkové prežívanie oproti štandardnej liečbe používanej pri RRMM na základe nepriameho porovnania výsledkov štúdie MonumenTAL-1 a štúdií LocoMMotion a MoMMent (prospektívne observačné štúdie s pacientami na štandardnej liečbe RRMM).

Odborníci očakávajú prínos v dĺžke zotrvania v stave bez zhoršenia a dĺžke celkového prežívania a „hlbke odpovede“ (MRD negativita). Predpokladajú, že pri talkvetamabe ako liečive s novým mechanizmom účinku bude odpoveď na liečbu dlhšia než pri opakovaní už použitých skupín liečiv a zároveň sa použitím nového mechanizmu účinku zníži kumulácia toxicity.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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 účinnosti a bezpečnosti

Liečba talkvetamabom (TAL) preukázala štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v porovnaní s komparátorom TPC (z angl. Treatment of Physician's Choice – liečba podľa uváženia lekára) v nepriamom porovnaní MAIC (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison). Zloženie TPC v slovenskej klinickej praxi a zloženie TPC, voči ktorému je k dispozícii klinický dôkaz, sú výrazne odlišné a tento aspekt je zdrojom extrémnej neistoty.

V štúdií MonumenTAL-1 nebol dosiahnutý medián celkového prežívania (OS) v kohortách A (pacienti s dávkovacím režimom 400 µg/kg raz týždenne) a C (pacienti s dávkovacím režimom 800 µg/kg raz za dva týždne). Miera OS po 12 mesiacoch bola 76,4 % v kohorte A a 77,4 % v kohorte C. V MAIC dosiahol TAL voči TPC **HR pre OS v kohorte A je [redacted] (95 % CI [redacted]) a v kohorte C [redacted] (95 % CI [redacted])**. Výsledky HR sú štatisticky [redacted].

V primárnom ukazovateli celková miera odpovede (ORR) bol v kohorte A dosiahnutý výsledok 74,1 % (95 % CI [redacted]) a v kohorte C 71,7 % (95 % CI [redacted]).

Medián prežívania bez progresie (PFS) dosiahnutý v kohorte A bol 7,5 mesiaca (95 % CI 5,7 - 9,4) a v kohorte C 14,2 mesiaca (95 % CI 9,6 – neodhadnuteľné Miera PFS po 12 mesiacoch bola 34,9 % v kohorte A a 54,4 % v kohorte C. Na základe výsledkov MAIC bolo HR pre PFS voči TPC v kohorte A [redacted] (95 % CI [redacted]) a v kohorte C [redacted] (95 % CI [redacted]).

Výskyt nežiaducich udalostí (AE, z angl. Adverse Events) počas liečby TAL bol vysoký, ale podľa EMA (z angl. European Medicines Agency - Európska lieková agentúra) v súlade s očakávaním pre tento typ liečby. U všetkých pacientov sa vyskytla aspoň jedna AE, výskyt AE stupňa 3 a 4 bol na úrovni 79,6 %. **Komparatívne údaje o bezpečnosti nie sú k dispozícii. Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov a chýbajúce porovnanie je hodnotenie bezpečnosti obmedzené.** Liek Talvey je na európskej úrovni podmienene registrovaný. EMA očakáva doplnenie sledovania s dĺžkou dva roky zo štúdie MonumenTAL-1 a dlhodobé komparatívne dáta z prebiehajúcej štúdie fázy 3 MonumenTAL-3 (64407564MMY3002, štúdia porovnáva TAL + daratumumab / TAL + daratumumab + pomalidomid voči daratumumab + pomalidomid + dexametazón), aby bolo možné vyhodnotiť bezpečnosť TAL. Bezpečnostný profil TAL je podľa EMA v súlade s očakávaním pre tento typ liečby.

Liečba TAL bola spojená s miernym zlepšením v kvalite života pozorovaným oproti obdobiu pred liečbou, ale **komparatívne údaje o kvalite života nie sú k dispozícii a tieto výsledky môžu byť potenciálne skreslené.**

Klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti TAL považujeme za obmedzený. Dizajn štúdie MonumenTAL-1 považujeme za výrazný zdroj neistoty v hodnotení. Zdroj neistoty vnímame aj v nezrelosti dát v ukazovateli OS a nepoužití poolovaných dát z oboch kohort.

Nie je k dispozícii priame porovnanie s jednotlivými režimami zastúpenými v TPC, iba porovnanie s TPC na základe výsledkov MAIC. V MAIC boli použité dáta zo štúdie MonumenTAL-1, ktoré sú pre OS v kohortách A a C a aj pre PFS v kohorte C nezrelé. **MAIC nepovažujeme za plnohodnotnú náhradu dôkazu na základe RCT.** Externá validita MAIC je spojená s neistotou ohľadne zloženia TPC v štúdii a na Slovensku. Prieskum DR uvádza 5 rôznych režimov používaných na Slovensku (z nich IxaRd a Pd sú zastúpení nad 10 %). V štúdiách použitých v MAIC bolo súčasťou TPC ■■■ režimov, pričom zastúpenie IxaRd bolo ■■■ % a zastúpenie Pd ■■■ %) Externá validita MonumenTAL-1 a MAIC je znížená z dôvodu nezahrnutia pacientov s ECOG skóre 3 a viac. Porovnanie údajov o bezpečnosti a kvalite života nebolo v MAIC zahrnuté.

Klinický dôkaz z MAIC, kde boli použité štúdie s TPC s výrazne odlišným zložením v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku, výrazne znižuje externú validitu. **Akceptujeme preukázaný prínos voči TPC s výrazne odlišným zložením než na Slovensku s extrémnou neistotou. Napriek nízkej kvalite dôkazu a riziku vytvorenia nežiaduceho precedensu v rozhodovacej praxi neodporúčame zamietnutie žiadosti z nasledujúcich dôvodov:**

- Nenaplnená medicínska potreba u týchto ťažko predliečených pacientov.
- Významná veľkosť účinku TAL preukázaná v štúdii.
- Momentálne nízka pravdepodobnosť vstupu nového podobne účinného liečiva s výrazne kvalitnejším klinickým dôkazom na trh.
- Orphan status lieku Talvey a s tým súvisiaca obťažnosť vykonania RCT.

4.2 Zahrnuté klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie u pacientov s RRMM, ktorým bol podávaný TAL v monoterapii. Neboli dostupné štúdie kontrolované placebom alebo relevantným komparátorom, preto sú zahrnuté nekontrolované štúdie. Štúdie zahrnuté do porovnania uvádzame v tabuľke (Tabuľka 2) a pre prehľadnosť uvádzame v obrázku (Obrázok 7) aj jednotlivé fázy a kohorty pacientov v štúdii MonumenTAL-1.

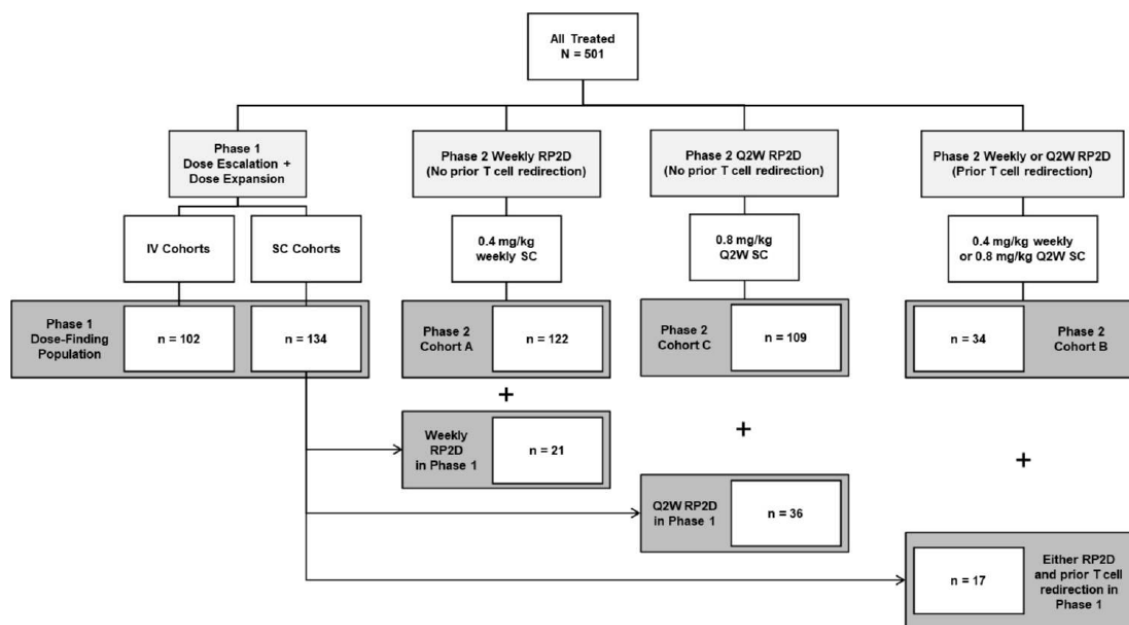
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03399799	MonumenTAL-1 - fáza I	TAL IV/TAL SC	-	102:134 (232)	Ukončená v 07/2022
NCT04634552	MonumenTAL-1 - fáza II	TAL400/TAL400+800/TAL800	-	143:51:145 (339)	prebiehajúca

TAL - talkvetamab, TAL400 – talkvetamab v dávke 400 µg/kg raz týždenne, TAL800 – talkvetamab v dávke 800 µg/kg raz za dva týždne

Zdroj: [22, 23]

Obrázok 7: Počty pacientov v jednotlivých kohortách vo fázach 1 a 2 štúdie MonumenTAL-1



Zdroj: [15]

Nie je k dispozícii priame porovnanie s komparátormi. Preto DR predložil nepriame porovnanie (MAIC, z angl. matching-adjusted indirect comparison - nepriame porovnanie upravené párovaním) výsledkov štúdie MonumenTAL-1 a prospektívnych observačných štúdií u dospelých pacientov s RRMM, LocoMMotion (NCT04035226) a MoMMent (NCT05160584), u ktorých bol podávaný niektorý z režimov liečby považovaných za štandardnú starostlivosť.

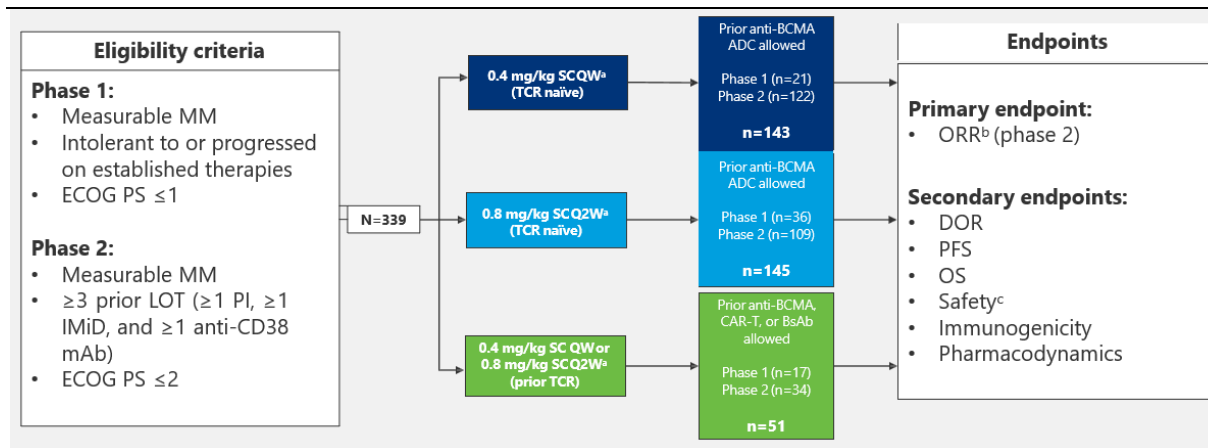
4.2.1 Základná charakteristika štúdií [15]

Štúdia MonumenTAL-1 je nezaslepená nekontrolovaná štúdia fázy 1 a 2 s pacientami s RRMM nad 18 rokov. Fáza 1 (NCT03399799) bola vykonaná s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetiku a predbežnú účinnosť TAL a určiť dávku a režim dávkovania pre fázu 2. Fáza 2 (NCT04634552) sleduje účinnosť a bezpečnosť TAL a mala by byť ukončená v roku 2025. Primárnym ukazovateľom vo fáze 2 štúdie MonumenTAL-1 je celková miera odpovede na liečbu (ORR, z angl. overall response rate). Bezpečnosť bola sledovaná v sekundárnych ukazovateľoch.

Vo fáze 2 boli pacienti rozdelení na 3 kohorty. V kohortách A a C nebola povolená predchádzajúca liečba založená na presmerovaní T-buniek (bišpecifické protilátky alebo CAR-T - z angl. chimeric antigen receptor T-cell - T-bunky s chimérickým receptorom pre antigén). V kohorte B bola vyžadovaná predchádzajúca liečba tohto typu a títo pacienti dostávali TAL v dávke 400 alebo 800 µg/kg. Kohorty A a C sú v súlade v cieľovou populáciou v tomto hodnotení, keďže v indikácii MM nie sú na Slovensku dostupné CAR-T ani iná bišpecifická protilátka. Pacienti v kohortách A a C dostávali liečbu TAL - kohorta A v dávke 400 µg/kg raz týždenne s titrovaním dávky v troch krokoch (10, 60 a 400 µg/kg) a kohorta C 800 µg/kg raz za dva týždne s titrovaním v štyroch krokoch (10, 60, 400 a 800 µg/kg). Pri reportovaní výsledkov boli do kohorty A a C zahrnutí aj pacienti, ktorí dostávali odpovedajúcu dávku TAL vo fáze 1 (pozri Obrázok 7).

Sponzorom štúdie je spoločnosť Janssen.

Obrázok 8: Schéma štúdie MonumenTAL-1



Zdroj: [24]

MAIC predložené DR porovnáva účinnosť TAL so liečbou podľa uváženia lekára (TPC, z angl. Treatment of Physician's Choice) RRMM u pacientov po minimálne 3 relapsoch. Štúdie so TPC použité na nepriame porovnanie uvádzame v tabuľke (Tabuľka 3).

Podiel jednotlivých liečob, ktoré boli v štúdiách podávané ako TPC u viac ako 2 pacientov, uvádzame v tabuľke (Tabuľka 4). Najčastejším režimom bol PCd u ■■■ % pacientov. Režim IxaRd dosiahol zastúpenie ■■■. Akýkoľvek režim obsahujúci Dara užívalo ■■■ % pacientov (pozn. tieto údaje sú z predchádzajúceho DCO, zloženie liečby pri najnovšom DCO nebolo uvedené, nepredpokladáme však významné rozdiely).

Tabuľka 3: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v MAIC

Číslo klinickej štúdie	poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov
NCT04035226	LocoMMotion	TPC	-	248
NCT05160584	MoMMent	TPC	-	54
NCT03399799	MonumenTAL-1; fáza 1	TAL	-	232
NCT04634552	MonumenTAL-1; fáza 2	TAL	-	339

Zdroj: [15]

Tabuľka 4: Prehľad najčastejších liečob u pacientov v štúdiách LocoMMotion a MoMMent

Liečebný režim	Počet pacientov	Podiel pacientov (%)
Cyclophosphamide-Dexamethasone-Pomalidomide		
Dexamethasone-Pomalidomide		
Carfilzomib-Dexamethasone		
Belantamab Mafodotin		
Bortezomib-Dexamethasone-Panobinostat		
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone		
Dexamethasone-Elotuzumab-Pomalidomide		
Carfilzomib-Dexamethasone-Lenalidomide		
Dexamethasone-Ixazomib-Lenalidomide		
Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone		
Carfilzomib-Dexamethasone-Pomalidomide		
Dexamethasone-Lenalidomide		
Bortezomib-Daratumumab-Dexamethasone		
Cyclophosphamide-Dexamethasone		
Daratumumab-Dexamethasone-Pomalidomide		
Dexamethasone-Melphalan		
Idecabtagene Vicleucel		
Melphalan		

Zdroj: [15]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele [22,23]

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo sledované vo všetkých zahrnutých štúdiách a bolo súčasťou nepriameho porovnania.

Morbidita

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie do progresie ochorenia. **Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD)** je definovaná prostredníctvom kritérií IMWG. Reportované výsledky sú založené na hodnotení IRC (z angl. Independent Review Committee - nezávislá hodnotiacia komisia).

ORR (z angl. overall response rate) je celková miera odpovede na liečbu. Je definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli požadovanú úroveň odpovede na liečbu:

- **PR** (partial response – čiastočná odpoveď)
- **VGPR** (very good partial response – veľmi dobrá čiastočná odpoveď)
- **CR** (complete response – kompletná odpoveď)
- **sCR** (stringent complete response – prísne kompletná odpoveď)

Reportované výsledky sú založené na hodnotení IRC (z angl. Independent Review Committee - nezávislá hodnotiacia komisia).

MRD (z angl. Minimal Residual Disease - minimálna reziduálna choroba) negativita bola definovaná ako MRD nižšia než 10^{-5} . MRD negativita s citlivosťou 10^{-5} znamená, že bola nájdená menej ako 1 nádorová bunka na 100 000 buniek kostnej drene. Podiel pacientov, ktorí dosiahli MRD negativitu, bol sledovaný ako sekundárny ukazovateľ.

V štúdiách LocoMMotion a MoMMent (súčasťou MAIC) boli sledované ukazovatele ORR, PFS a OS pre účinnosť.

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100.

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

V nepriamom porovnaní nebola kvalita života zahrnutá.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie MonumenTAL-1 boli zaradení pacienti vo veku od 18 rokov s RRMM s ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group – Východná kooperačná onkologická skupina) skóre 0-1. Do fázy 2 boli zaradení pacienti po aspoň 3 predchádzajúcich líniiach liečby (minimálne jeden PI, jeden IMID a jedna anti-CD38) a akceptované skóre ECOG bolo rozšírené na 0-2. Neboli zaradení pacienti, ktorí prekonalí CRS (z angl. Cytokine Release Syndrome - syndróm z uvoľnenia cytokínov) stupňa 3 a viac v súvislosti s liečbou založenou na presmerovaní T-buniek.

V štúdiách LocoMMotion a MoMMent, ktoré sú súčasťou MAIC, boli zahrnutí pacienti po minimálne troch líniiach liečby (vrátane minimálne jedného PI, jedného IMID a jednej anti-CD38) a s preukázanou progresiou po poslednej línii. Podmienkou bolo ECOG skóre 0-1.

Opis populácie zo štúdií

Uvádzame údaje z kohorty A a C štúdie MonumenTAL-1 (kohorta B sú pacienti po liečbe založenej na presmerovaní T-buniek, ktorí nezodpovedajú PICO, výsledky pre túto kohortu nereportujeme). Medián veku pacientov bol 67 rokov a zastúpenie mužov 56 %. Medián počtu predchádzajúcich liečebných línii bol 5, pričom všetci pacienti absolvovali liečbu aspoň jedným PI, IMID a anti-CD38 a 72 % pacientov bolo trojito-refraktérnych.

V MAIC po uplatnení inklúzných kritérií štúdie MonumenTAL-1 na pacientov zo štúdií LocoMMotion a MoMMent bola vytvorená kohorta 177 pacientov (ďalej aj kohorta TPC). Dáta tejto kohorty boli upravované pomocou metódy IPTW s ATT (z angl. inverse probability of treatment weighting; average treatment effect in the treated). Kohorta TPC bola upravená vážením voči obom kohortám z MonumenTAL-1 (A a C) v týchto základných charakteristikách: refraktérnosť, ISS štádium, čas do progresie na predchádzajúcej línii liečby, extramedulárny plazmocytóm, počet predchádzajúcich línii liečby, čas od diagnózy, priemerná dĺžka predchádzajúcich línii liečby, vek, hladina hemoglobínu, hladina LDH, klírens kreatinínu, ECOG skóre, pohlavie, typ MM a predchádzajúca ASCT. Úprava vážením nebola vykonaná v charakteristike rasa z dôvodu malého počtu pacientov inej než bielej rasy v kohorte TPC (vyváženie v tejto charakteristike spôsobovalo zníženie rovnováhy v ostatných charakteristikách) a cytogenetické riziko z dôvodu chýbajúcich dát. Tieto charakteristiky boli zahrnuté v analýze senzitivity. Po úprave vážením boli kohorty dostatočne vyvážené s maximálnym SMD (z angl. standardized mean difference – štandardizovaný priemerný rozdiel) 0,15 pre kohortu C a 0,21 pre kohortu A.

4.2.4 Čas analýzy dát

Analýza dát bola vykonaná v troch preddefinovaných skupinách (All Treated Analysis Set - súbor všetkých liečených pacientov) - kohorta A (400 µg/kg raz týždenne), kohorta B (pacienti po liečbe založenej na presmerovaní T-buniek, obe dávky) a kohorta C (800 µg/kg raz za dva týždne).

Medián dĺžky obdobia sledovania (FU, z angl. Follow-Up) v štúdií MonumenTAL-1 pri poslednom dátume analýzy (DCO - z angl. Data Cut-Off) v januári 2023 predstavoval 18,8 mesiaca pre kohortu A a 12,7 mesiaca pre kohortu C. V štúdiách LocoMMotion a MoMMent bol medián dĺžky FU 26,4 (DCO október 2022) a 9,3 mesiacov (DCO marec 2023). Predložená verzia MAIC je zo septembra 2023 a zahŕňa najnovšie DCO.

4.3 Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [15]

Medián OS dosiahnutý v kohortách A a C nebolo možné určiť z dôvodu nízkeho počtu udalostí. Uvádzame však 95 % CI: ■■■ mesiaca – NE (z angl. not estimable - neodhadnuteľné) v kohorte A a ■■■ mesiaca – NE v kohorte C. Na základe MAIC bol medián OS pre kohortu TPC po úprave vážením bol ■■■ a ■■■ mesiacov. Miera OS po 12 mesiacoch predstavovala 76,4 % v kohorte A a 77,4 % v kohorte C a 53,5 % v kohorte TPC. Výsledné HR pre OS pre kohortu A bol ■■■ a pre kohortu C ■■■. Výsledky uvádzame v tabuľke (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Výsledky MAIC v ukazovateli mortalita v kohortách A a C – medián OS, OS HR a počet udalostí.

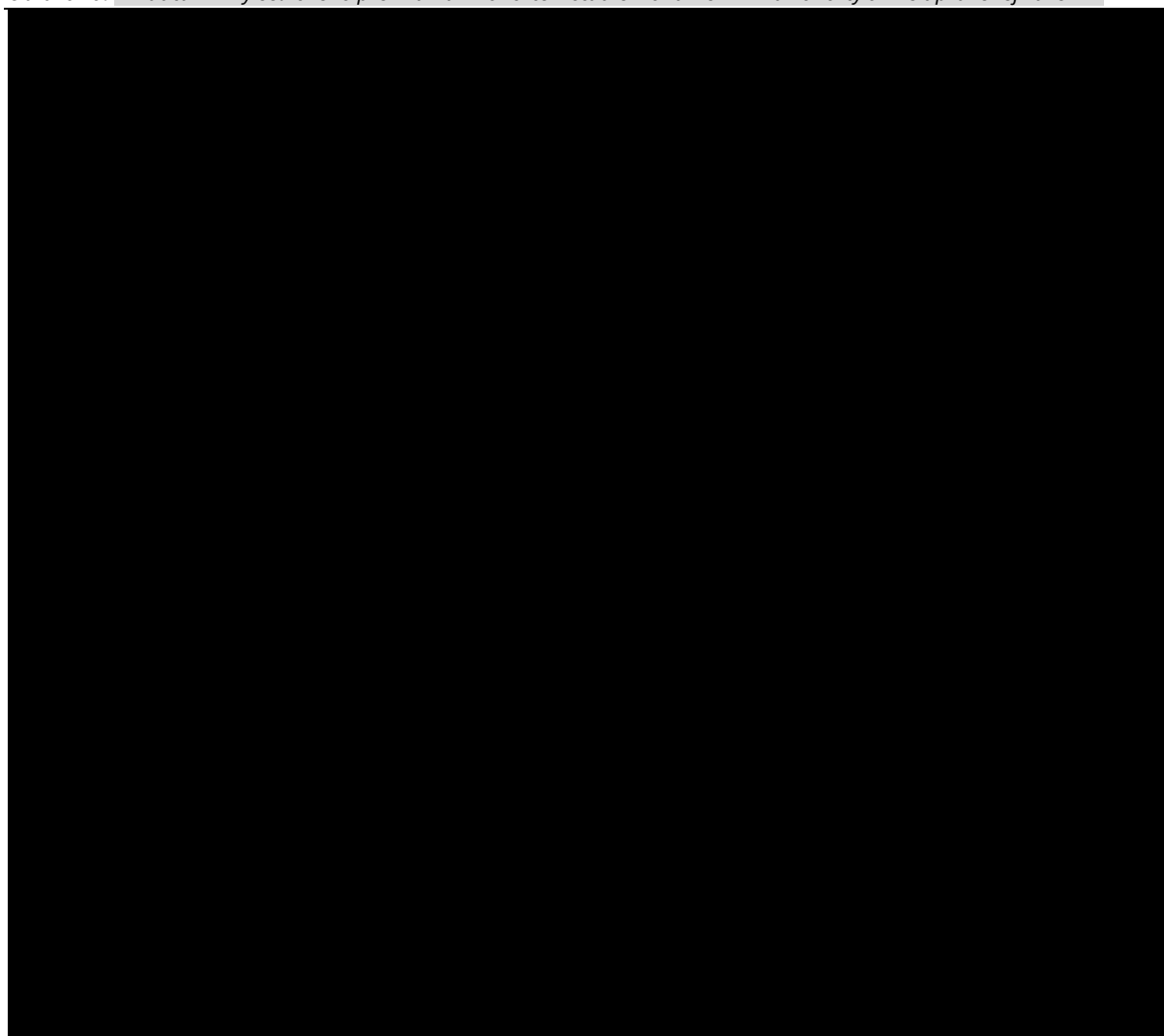
	TAL400 (n = 143)	TPC (n = 177)	TAL800 (n = 145)	TPC (n = 177)
Čas analýzy ^{a)}	18,8	■ (LocoMMotion/MoMMent)	12,7	■ (LocoMMotion/MoMMent)
MedOS ^{b)} (95 % CI)	Nedosiahnuté (■ - NE)	■ (■ - ■)	Nedosiahnuté (■ - NE)	■ (■ - ■)
OS HR (95 % CI)		■		■
Počet udalostí	■	■	■	■
Miera prežívania v 6 mesiacoch	■	■	■	■
Miera prežívania v 9 mesiacoch	81,0 %	■	83,0 %	■
Miera prežívania v 12 mesiacoch	76,4 %	■ %*	77,4 %	■ %*

a) medián dĺžky sledovania v mesiacoch, b) MedOS – medián celkového prežívania v mesiacoch

*výsledky kohorty pred úpravou vážením

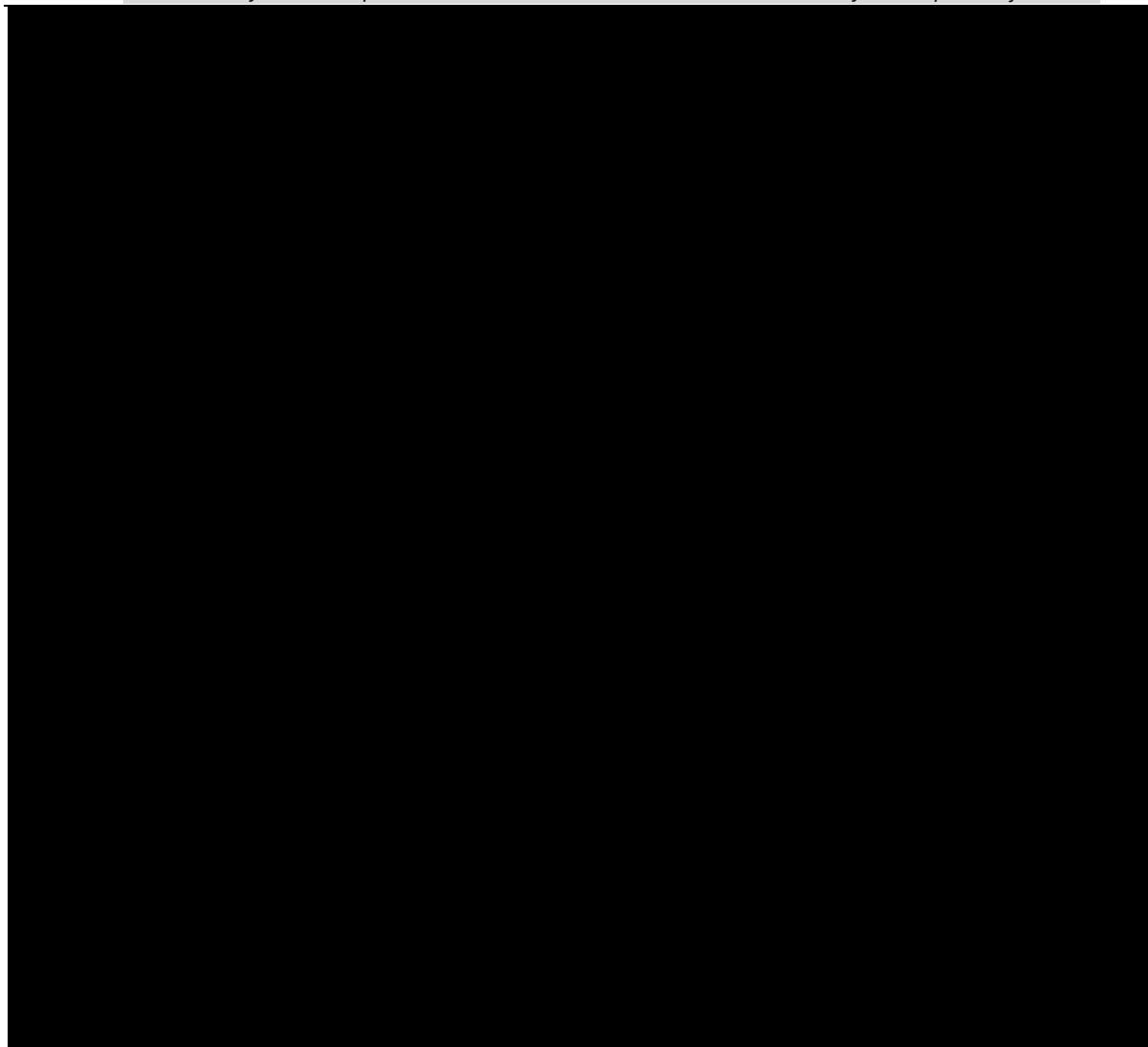
Zdroj: [15]

Obrázok 9: KM dáta krivky celkového prežívania v kohorte A štúdie MonumeTAL-1 a kohorty s TPC upravenej vážením



Zdroj: [15]

Obrázok 10: KM dáta krivky celkového prežívania v kohorte C štúdie MonumeTAL-1 a kohorty s TPC upravenej vážením



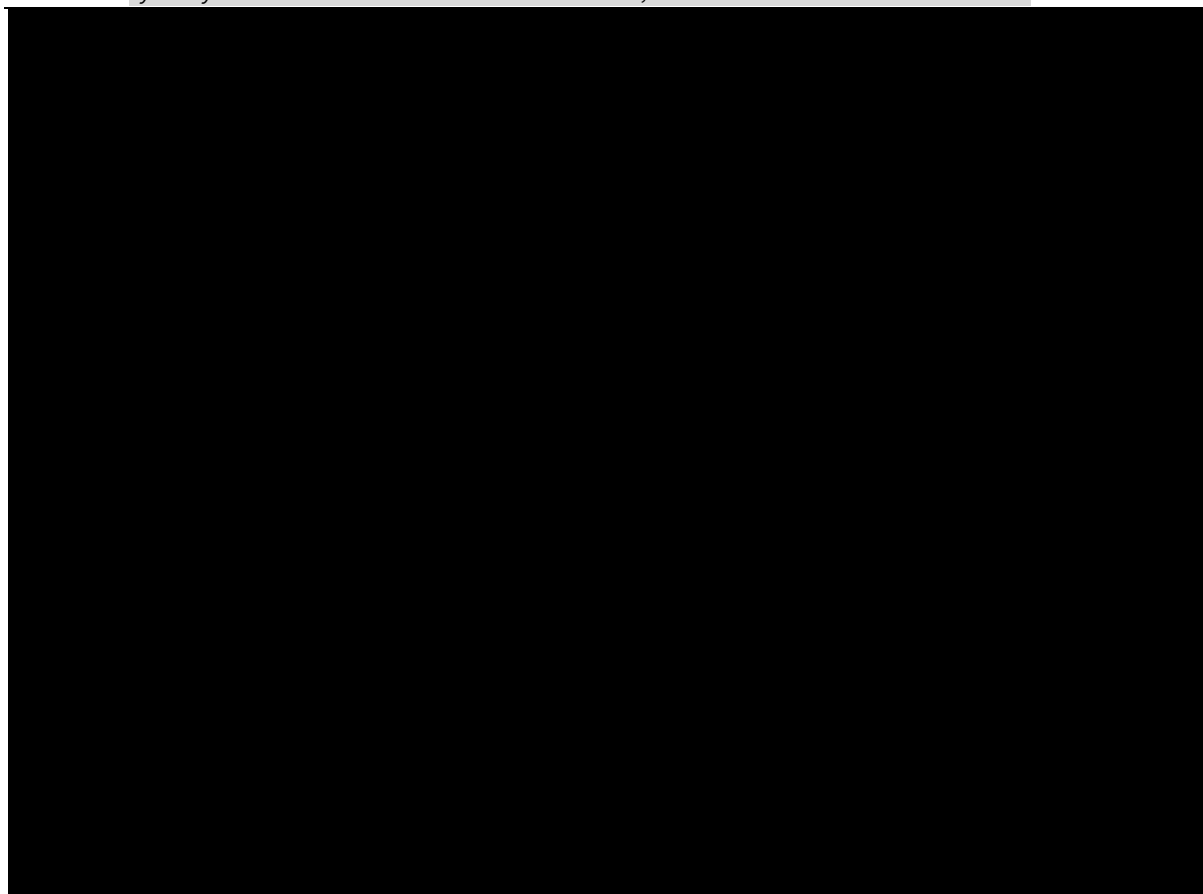
Zdroj: [15]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Celková miera odpovede (ORR) [15]

ORR v štúdií MonumeTAL-1 bola 74,1 % v kohorte A a 71,1 % v kohorte C. V MAIC výsledky z poolovanej analýzy dát zo štúdií LocoMMotion a MoMMent (ďalej aj ako TPC) pred úpravou párovaním v ukazovateli ORR sú ■■■ %. RR (z angl. Response Ratio - pomer odpovedí) bol pri porovnaní kohorty A voči TPC ■■■ (95 % CI ■■■-■■■) a kohorty C voči TPC ■■■ (95 % CI ■■■-■■■), pričom oba tieto výsledky sú štatisticky signifikantné. Podľa výsledkov MAIC teda pacienti na liečbe TAL mali približne ■■■ pravdepodobnosť dosiahnutia odpovede na liečbu.

Obrázok 11: Výsledky v ukazovateli ORR zo štúdie MonumenTAL-1, štúdií LocoMMotion a MoMMent a MAIC



Zdroj: [15]

Prežívanie bez progresie (PFS) [15]

V ukazovateli PFS dosiahla kohorta A medián PFS 7,5 mesiaca a kohorta C medián 14,2 mesiaca. Miera PFS po 12 mesiacoch predstavoval 34,9 % v kohorte A a 54,4 % v kohorte C. Na základe MAIC bol medián PFS v štúdiách LocoMMotion a MoMMent po úprave kohorty vážením 18,8 mesiaca. HR v porovnaní TAL so TPC bol 0,6 (95 % CI 0,4 - 0,8) v kohorte A a 0,5 (95 % CI 0,3 - 0,7) v kohorte C. Riziko progresie bolo teda v kohortách s TAL 18,8 % a 12,7 %.

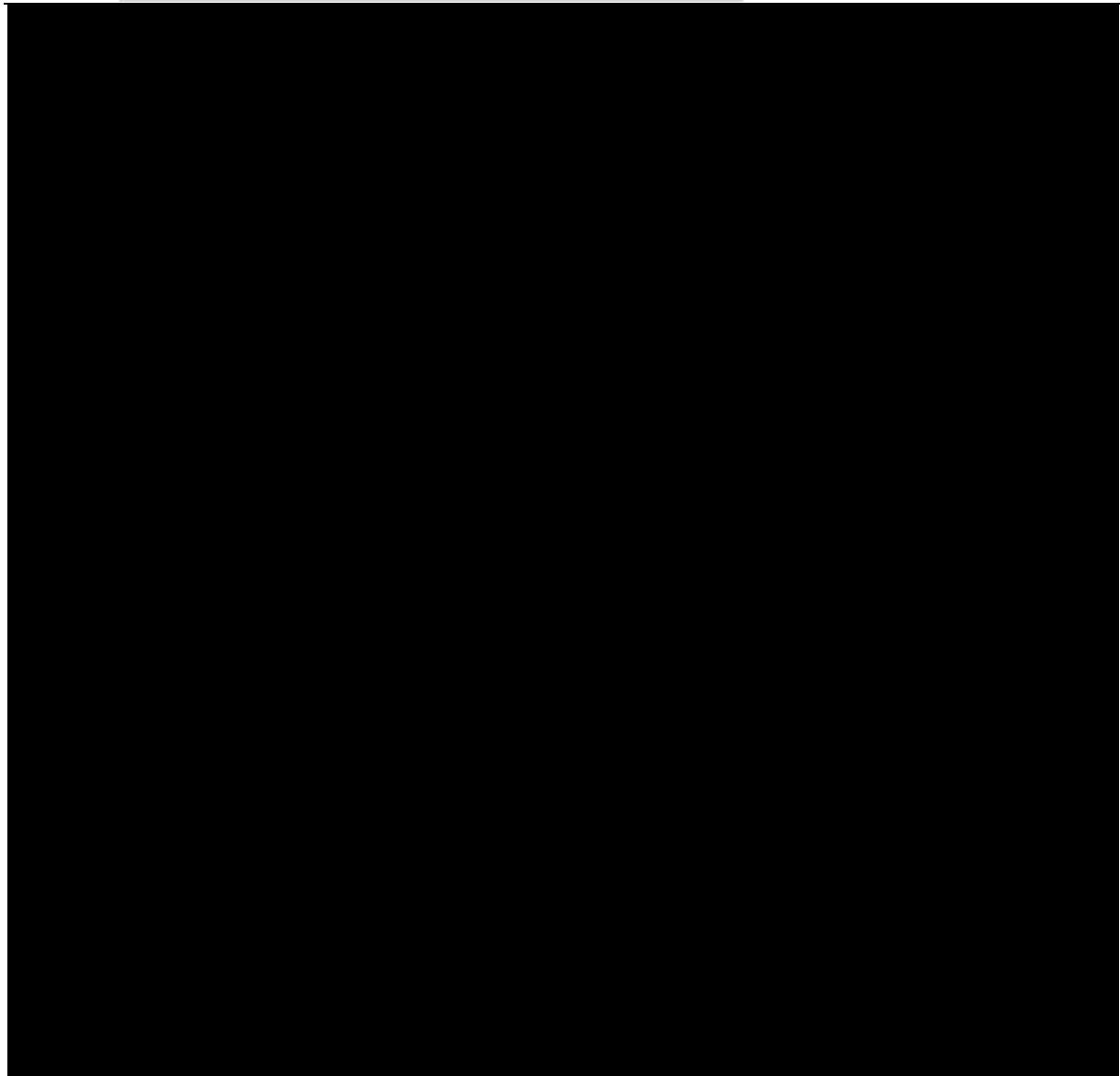
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie MonumenTAL-1 a MAIC v ukazovateli PFS

	TAL400 (n=143)	TPC (n=177)	TAL800 (n=145)	TPC (n=177)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)	18,8		12,7	
MedPFS^{b)} (95 % CI)	7,5 (5,7 – 9,4)	(0,0 – 12,5)	14,2 (9,6 – NE)	(0,0 – 28,4)
PFS HR (95 % CI)	(0,6 – 0,8)		(0,5 – 0,7)	
Počet udalostí	143	177	145	177
Miera PFS v 9 mesiacoch	43,8 %		58,9 %	
Miera PFS v 12 mesiacoch	34,9 %		54,4 %	

a) medián dĺžky sledovania v mesiacoch, b) MedPFS – medián prežívania bez progresie v mesiacoch

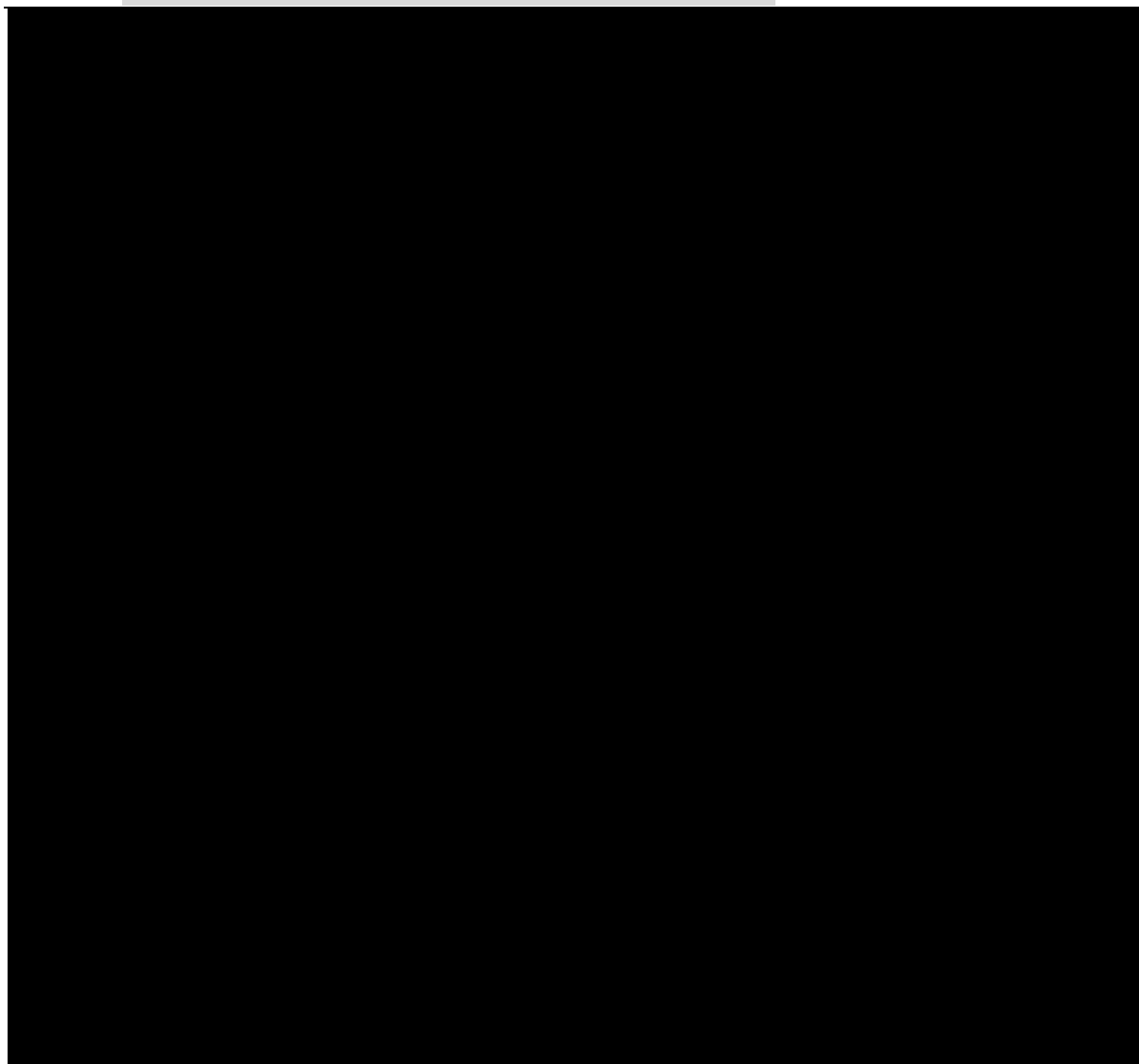
Zdroj: [15]

Obrázok 12: KM dáta v ukazovateli PFS zo štúdie MomuneTAL-1 a MAIC v kohorte A



Zdroj: [15]

Obrázok 13: KM dáta v ukazovateli PFS zo štúdie MonumenTAL-1 a MAIC v kohorte C



Zdroj: [15]

MRD negativita

MRD negativitu s citlivosťou 10^{-5} dosiahlo v kohorte A 30,8 % pacientov (95 % CI 23,3 % – 39,0 %) a v kohorte C 29,7 % (95 % CI 22,4 % – 37,8 %). Nie sú k dispozícii komparatívne dáta, pretože MRD nebolo zahrnuté v MAIC.

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [15]

Najvýraznejšie zlepšenie v kvalite života bolo pozorované v doménach celkové zdravie, fyzické schopnosti, únava a bolesť. Na začiatku liečby (pri zvyšovaní dávky a s tým spojenou hospitalizáciou) pacienti pociťovali mierne zhoršenie alebo stagnovanie. Následne pri pokračovaní liečby pacienti reportovali pretrvávajúce zlepšenie oproti východiskovej hodnote vo týchto štyroch doménach. Klinicky významná zmena bola na základe literárnych údajov definovaná ako minimálne 10 bodov. Priemerné zlepšenie bolo klinicky významné v dvoch doménach v kohorte A a v žiadnej doméne v kohorte C. Bol reportovaný aj podiel pacientov, ktorí dosiahli v cykle 7 klinicky významnú zmenu oproti východiskovej hodnote.

Reportované výsledky v štyroch vyššie uvedených doménach z cyklu 7 (po absolvovaní šiestich 28-dňových cyklov liečby) v porovnaní so začiatkom liečby, vypočítané metódou najmenších štvorcov a v zmiešanom modeli a podiel pacientov s klinicky významnou zmenou uvádzame v tabuľke (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Výsledky dotazníka EORTC QLQ-C30 v štúdiu MonumentAL-1

Doména	Kohorta A*		Kohorta C*	
	Priemerná zmena	Podiel pacientov s klinicky významným zlepšením	Priemerná zmena	Podiel pacientov s klinicky významným zlepšením
Celkový stav zdravia				
Fyzické schopnosti				
Únava				
Bolesť				

* uvedené výsledky v porovnaní so začiatkom liečby

Zdroj: [15]

Nie sú k dispozícii komparatívne údaje o kvalite života na základe EORTC QLQ-C30, pretože štúdia MonumentAL-1 nebola kontrolovaná placebom a v nepriamom porovnaní nebola kvalita života zahrnutá.

Kvalita života podľa dotazníka EQ-5D-5L

Kvalita života bola sledovaná v každom cykle liečby. Priemerné zlepšenie v cykle 7 oproti začiatku liečby vypočítané metódou najmenších štvorcov bolo ■ bodov (95 % CI ■ – ■) v kohorte A a ■ bodov (95 % CI ■ – ■) v kohorte C. Za klinicky významné zlepšenie bol na základe údajov z literatúry považovaný rozdiel 7 bodov. Tento rozdiel dosiahol v kohorte A ■ % pacientov a v kohorte C ■ % pacientov. Zlepšenie v cykle 7 oproti východiskovým hodnotám bolo klinicky relevantné a štatisticky významné.

Nie sú k dispozícii komparatívne údaje o kvalite života na základe EQ-5D-5L, pretože štúdia MonumentAL-1 nebola kontrolovaná placebom a v nepriamom porovnaní nebola kvalita života zahrnutá.

4.4 Zahrnuté klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Hodnotenie bezpečnosti TAL vychádza zo štúdie MonumentAL-1, ktorá je bližšie opísaná v časti 4.2. Výsledky sú reportované pre všetky tri kohorty spolu.

Nie sú dostupné výsledky komparatívnej bezpečnosti, pretože v MAIC nebola bezpečnosť zahrnutá.

Hodnotené ukazovatele [22,23]

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti (SAE)
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa vedúce k ukončeniu liečby
- Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TRAE z angl. treatment-related adverse events)

TEAE boli definované ako akékoľvek AE, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva počas obdobia do 30 dní po poslednej dávke liečiva. Závažnosť bola odstupňovaná na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI), verzia 4.03. zhodnotené podľa skúšajúceho.

SAE boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodenná abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekárske alebo chirurgické zákroky, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

TRAE boli definované ako AE vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou. Sledovanie pacientov z dôvodu TRAE prebiehalo aj po ukončení liečby až do ich vyriešenia – návrat do pôvodného stavu alebo dosiahnutie stupňa ≤ 1 .

CRS - z angl. cytokine release syndrome - syndróm z uvoľnenia cytokínov. Tento AE bol pozorovaný pri terapiách založených na aktivácii alebo podávaní T-buniek alebo iných imunitných efektorových buniek (ICE - z angl. immune effector cells). Prejavuje sa horúčkou, môže byť prítomná hypotenzia, hypoxia, tachykardia, nauzea, bolesť hlavy a vyrážka. Vo vážnejších prípadoch sa vyskytuje srdcová dysfunkcia, syndróm akútnej respiračnej tiesne, neurologická toxicita, zlyhanie obličiek alebo pečene a diseminovaná intravaskulárna koagulácia.

ICANS - z angl. immune effector cells associated neurotoxicity syndrome - syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami. Môže zahŕňať stav zmätenosti, zníženú úroveň vedomia, dezorientáciu, somnolenciu, letargiu a bradyfréniu.

4.5 Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky komparatívnej bezpečnosti nie sú dostupné.

Bezpečnosť

Reportované TEAE vo všetkých kohortách liečených pacientov (vrátane fázy 1) uvádzame v bodoch nižšie a na obrázku (Obrázok 14):

- U všetkých pacientov bol zaznamenaný aspoň jeden AE, v 97,6 % prípadov boli vyhodnotené ako súvisiace s liečbou (TRAE)
- AE stupňa 5, ktoré viedli k smrti sa vyskytli u 3,4 % pacientov (ako príčina smrti boli uvedené: respiračné zlyhanie, hyperkalcémia, zástava dychu, uzáver bazilárnej tepny, neuroendokrinný karcinóm, sepsa, srdcové zlyhanie, celkové zhoršenie stavu, pneumónia z COVID-19, septický šok, pľúcna embólia, fungálna sepsa, infekcia).
- AE stupňa 3 a 4 boli zaznamenané u 79,6 % pacientov.
- Závažné AE sa vyskytli u 48,7 % pacientov, pričom 22,8 % z nich bolo značených za TRAE.
- AE, ktoré viedli k ukončeniu liečby sa vyskytli u 6,2 % pacientov.
- U 70,1 % pacientov bol zaznamenaný CRS, obvykle pri prvej dávke alebo zvyšovaní dávky a patrilo k najčastejším AE, u 12 % pacientov bol závažný.
- ICANS sa vyskytol u 9,4 % pacientov, vo väčšine prípadov bol stupňa 1 alebo 2 a asi v tretine prípade bol zaznamenaný súčasne s CRS.
- Najčastejšie zaznamenané AE boli: CRS (70 %), dysgeúzia (50 %), anémia (49 %), neutropénia (39 %), horúčka (34 %), zníženie hmotnosti (32 %), lymfopénia (32 %), trombocytopénia (31 %), únava (31 %), sucho v ústach (30 %). Výskyt AE podľa orgánových systémov uvádzame v obrázku (Obrázok 15).

Obrázok 14: Výskyt AE v štúdií MonumenTAL-1

	SC					IV	Total
	RP2D (400 ug/kg weekly)	RP2D (600 ug/kg -weekly)	Non-RP2D (<RP2D)	Non-RP2D (>RP2D)	Prior T cell exposures at RP2Ds		
Analysis set: All Treated	143	145	22	38	51	102	501
Any TEAE	143 (100.0%)	145 (100.0%)	22 (100.0%)	38 (100.0%)	51 (100.0%)	102 (100.0%)	501 (100.0%)
Study drug-related ^a	143 (100.0%)	142 (97.9%)	19 (86.4%)	37 (97.4%)	51 (100.0%)	97 (95.1%)	489 (97.6%)
Maximum toxicity grade							
Grade 1	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	2 (5.3%)	0	3 (2.9%)	10 (2.0%)
Grade 2	28 (19.6%)	31 (21.4%)	2 (9.1%)	3 (7.9%)	5 (9.8%)	6 (5.9%)	75 (15.0%)
Grade 3	64 (44.8%)	57 (39.3%)	15 (68.2%)	12 (31.6%)	22 (43.1%)	51 (50.0%)	221 (44.1%)
Grade 4	42 (29.4%)	50 (34.5%)	4 (18.2%)	17 (44.7%)	24 (47.1%)	41 (40.2%)	178 (35.5%)
Grade 5	5 (3.5%)	6 (4.1%)	1 (4.5%)	4 (10.5%)	0	1 (1.0%)	17 (3.4%)
Any serious TEAE	76 (53.1%)	70 (48.3%)	15 (68.2%)	17 (44.7%)	29 (56.9%)	37 (36.3%)	244 (48.7%)
Study drug-related ^a	41 (28.7%)	36 (24.8%)	5 (22.7%)	6 (15.8%)	13 (25.5%)	13 (12.7%)	114 (22.8%)
TEAE leading to discontinuation of study drug ^b	7 (4.9%)	12 (8.3%)	2 (9.1%)	2 (5.3%)	4 (7.8%)	4 (3.9%)	31 (6.2%)
TEAE with outcome death ^c	5 (3.5%)	6 (4.1%)	1 (4.5%)	4 (10.5%)	0	1 (1.0%)	17 (3.4%)
Death due to COVID-19	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (0.4%)
COVID-19 TEAEs	16 (11.2%)	38 (26.2%)	0	6 (15.8%)	7 (13.7%)	5 (4.9%)	72 (14.4%)
COVID-19 serious TEAEs	3 (2.1%)	7 (4.8%)	0	0	1 (2.0%)	2 (2.0%)	13 (2.6%)

Zdroj: [25]

Obrázok 15: Výskyt AE v štúdií MonumenTAL - 1 podľa orgánových tried

	SC					IV	Total
	RP2D (400 ug/kg weekly)	RP2D (800 ug/kg Bi-weekly)	Non-RP2D (<RP2D)	Non-RP2D (>RP2D)	Prior T cell exposures at RP2Ds		
Analysis set: All Treated	143	145	22	38	51	102	501
Subjects with 1 or more TEAEs	143 (100.0%)	145 (100.0%)	22 (100.0%)	38 (100.0%)	51 (100.0%)	102 (100.0%)	501 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term							
Nervous system disorders	122 (85.3%)	120 (82.8%)	15 (68.2%)	34 (89.5%)	42 (82.4%)	70 (68.6%)	403 (80.4%)
Dysgeusia	72 (50.3%)	71 (49.0%)	6 (27.3%)	29 (76.3%)	31 (60.8%)	38 (37.3%)	247 (49.3%)
Headache	27 (18.9%)	30 (20.7%)	7 (31.8%)	6 (15.8%)	10 (19.6%)	36 (35.3%)	116 (23.2%)
Ageusia	28 (19.6%)	30 (20.7%)	1 (4.5%)	2 (5.3%)	6 (11.8%)	0	67 (13.4%)
Blood and lymphatic system disorders	97 (67.8%)	109 (75.2%)	17 (77.3%)	31 (81.6%)	40 (78.4%)	87 (85.3%)	381 (76.0%)
Anaemia	64 (44.8%)	66 (45.5%)	12 (54.5%)	18 (47.4%)	25 (49.0%)	59 (57.8%)	244 (48.7%)
Neutropenia	50 (35.0%)	41 (28.3%)	12 (54.5%)	19 (50.0%)	28 (54.9%)	47 (46.1%)	197 (39.3%)
Lymphopenia	40 (28.0%)	42 (29.0%)	1 (4.5%)	17 (44.7%)	9 (17.6%)	53 (52.0%)	162 (32.3%)
Thrombocytopenia	39 (27.3%)	43 (29.7%)	7 (31.8%)	14 (36.8%)	19 (37.3%)	35 (34.3%)	157 (31.3%)
Leukopenia	23 (16.1%)	27 (18.6%)	3 (13.6%)	13 (34.2%)	12 (23.5%)	38 (37.3%)	116 (23.2%)
Gastrointestinal disorders	104 (72.7%)	116 (80.0%)	13 (59.1%)	33 (86.8%)	47 (92.2%)	66 (64.7%)	379 (75.6%)
Dry mouth	38 (26.6%)	58 (40.0%)	2 (9.1%)	19 (50.0%)	26 (51.0%)	8 (7.8%)	151 (30.1%)
Diarrhoea	36 (25.2%)	40 (27.6%)	4 (18.2%)	17 (44.7%)	8 (15.7%)	30 (29.4%)	135 (26.9%)
Nausea	29 (20.3%)	26 (17.9%)	6 (27.3%)	13 (34.2%)	9 (17.6%)	24 (23.5%)	107 (21.4%)
Dysphagia	34 (23.8%)	36 (24.8%)	2 (9.1%)	11 (28.9%)	12 (23.5%)	6 (5.9%)	101 (20.2%)
Constipation	23 (16.1%)	26 (17.9%)	6 (27.3%)	6 (15.8%)	12 (23.5%)	18 (17.6%)	91 (18.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	117 (81.8%)	120 (82.8%)	10 (45.5%)	32 (84.2%)	45 (88.2%)	42 (41.2%)	366 (73.1%)
Dry skin	32 (22.4%)	48 (33.1%)	2 (9.1%)	12 (31.6%)	17 (33.3%)	5 (4.9%)	116 (23.2%)
Nail disorder	32 (22.4%)	31 (21.4%)	3 (13.6%)	13 (34.2%)	14 (27.5%)	11 (10.8%)	104 (20.8%)

Pruritus	31 (21.7%)	32 (22.1%)	2 (9.1%)	11 (28.9%)	16 (31.4%)	12 (11.8%)	104 (20.8%)
Rash	31 (21.7%)	21 (14.5%)	3 (13.6%)	6 (15.8%)	10 (19.6%)	12 (11.8%)	83 (16.6%)
General disorders and administration site conditions	110 (76.9%)	94 (64.8%)	15 (68.2%)	29 (76.3%)	44 (86.3%)	73 (71.6%)	365 (72.9%)
Pyrexia	56 (39.2%)	40 (27.6%)	7 (31.8%)	14 (36.8%)	16 (31.4%)	35 (34.3%)	168 (33.5%)
Fatigue	35 (24.5%)	40 (27.6%)	6 (27.3%)	13 (34.2%)	23 (45.1%)	39 (38.2%)	156 (31.1%)
Asthenia	39 (27.3%)	16 (11.0%)	4 (18.2%)	4 (10.5%)	5 (9.8%)	5 (4.9%)	73 (14.6%)
Immune system disorders	114 (79.7%)	109 (75.2%)	9 (40.9%)	32 (84.2%)	39 (76.5%)	50 (49.0%)	353 (70.5%)
Cytokine release syndrome	113 (79.0%)	108 (74.5%)	9 (40.9%)	32 (84.2%)	39 (76.5%)	50 (49.0%)	351 (70.1%)
Metabolism and nutrition disorders	77 (53.8%)	97 (66.9%)	14 (63.6%)	26 (68.4%)	29 (56.9%)	66 (64.7%)	309 (61.7%)
Decreased appetite	27 (18.9%)	38 (26.2%)	6 (27.3%)	5 (13.2%)	11 (21.6%)	15 (14.7%)	102 (20.4%)
Hypokalaemia	19 (13.3%)	30 (20.7%)	2 (9.1%)	7 (18.4%)	6 (11.8%)	13 (12.7%)	77 (15.4%)
Infections and infestations	84 (58.7%)	96 (66.2%)	11 (50.0%)	23 (60.5%)	37 (72.5%)	44 (43.1%)	295 (58.9%)
COVID-19	15 (10.5%)	34 (23.4%)	0	6 (15.8%)	6 (11.8%)	4 (3.9%)	65 (13.0%)
Investigations	86 (60.1%)	91 (62.8%)	8 (36.4%)	24 (63.2%)	27 (52.9%)	46 (45.1%)	282 (56.3%)
Weight decreased	59 (41.3%)	60 (41.4%)	3 (13.6%)	13 (34.2%)	15 (29.4%)	12 (11.8%)	162 (32.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	61 (42.7%)	62 (42.8%)	6 (27.3%)	21 (55.3%)	28 (54.9%)	57 (55.9%)	235 (46.9%)
Cough	28 (19.6%)	28 (19.3%)	2 (9.1%)	8 (21.1%)	16 (31.4%)	37 (36.3%)	119 (23.8%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, SC= Subcutaneous, IV= Intravenous; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome.
Note: RP2D includes Phase 1 RP2D treatment groups, Phase 2 Cohort A and Phase 2 Cohort C.
Note: IV includes all IV treatment groups; Non-RP2D(<RP2D) includes 5 ug/kg weekly, 15 ug/kg weekly, 45 ug/kg weekly and 135 ug/kg weekly treatment groups; Non-RP2D(>RP2D) includes 800 ug/kg weekly, 1200 ug/kg bi-weekly and 1600 ug/kg monthly treatment groups; Prior T cell exposures at RP2Ds includes Phase 1 RP2D 400 ug/kg weekly with prior CART or prior bispecific, Phase 1 RP2D 800 ug/kg biweekly with prior CART or prior bispecific and Phase 2 Cohort B treatment groups.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

Zdroj: [25]

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

V súvislosti s podávaním liečby založenej na T-bunkách sa môžu vyskytnúť CRS a ICANS. Pred podaním lieku Talvey sa má profylakticky podať kortikosteroid, antihistaminikum a antipyretikum. Toto opatrenie sa má dodržiavať počas postupného zvyšovania dávky a rovnako aj u pacientov, u ktorých sa už vyskytol CRS. Pacientov treba poučiť, aby zostali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia a boli sledovaní ohľadne príznakov CRS a ICANS.

Pri výskyte CRS alebo ICANS je v SPC uvedený odporúčaný postup, ktorý zahŕňa podanie kyslíka, i.v. tekutín, vazopresorov, kortikosteroidov, tocilizumabu a antiepileptík v prípade ICANS. Liečba TAL sa má pozastaviť do ústupu príznakov a trvalo ukončiť v prípade CRS alebo ICANS stupňa závažnosti 3 a viac.

4.6 Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia MonumentAL-1

Táto štúdia bola dizajnovaná ako nezaslepená, nekontrolovaná a nerandomizovaná štúdia fázy 2. Kvalita dôkazu je preto nízka. Ako konštatovala EMA vo svojom hodnotení, štandardné hodnotenie pomeru prínosu a rizika vyžaduje dáta z aspoň jednej RCT (z angl. randomised controlled trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia). Vzhľadom na to, že ide o liečbu v pokročilom štádiu ochorenia a podmienenú registráciu lieku, EMA akceptovala predložený dôkaz z jednoramennej štúdie [25].

Pre účely nášho hodnotenia akceptujeme výsledky štúdie, avšak pokladáme dizajn štúdie za výrazný zdroj neistoty v hodnotení pre neprítomnosť kontrolného ramena. Zdroj neistoty vnímame aj v nízkej zrelosti dát v ukazovateli OS. Medián OS nebol dosiahnutý v kohorte A ani v kohorte C. V kohorte A sú dáta OS na hranici zrelosti (■ % udalostí), v kohorte C sú dáta OS nezrelé (■ % udalostí). Keďže SPC umožňuje používať obe dávkovacie schémy, NIHO by pre účely hodnotenia preferovalo poolované dáta z kohort A a C. Nepoužitie poolovaných dát však považujeme za ďalší zdroj neistoty.

Z tejto štúdie pochádzajú aj dáta o bezpečnosti TAL a o kvalite života. Vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie riziko skreslenia pri týchto dátach považujeme za vysoké. V predloženom reporte ku klinickej štúdii neboli uvedené úplné výsledky kvality života, iba výsledky vybraných domén, čo zvyšuje riziko skreslenia.

MAIC porovnanie predložené DR

Z dôvodu nedostupnosti porovnania TAL s placebom alebo iným komparátorom bolo použité MAIC obsahujúce štúdie MonumentAL-1, LocoMMotion a MoMMent. Pri hodnotení MAIC sme identifikovali niekoľko nejasných alebo neistých aspektov, ktoré znižujú jeho kvalitu. V predloženom dokumente nebola uvedená metodika použitá na vyhľadávanie a výber zahrnutých štúdií. Rovnako nie je dostupné zhodnotenie kvality použitých štúdií. Keďže ide o observačné štúdie a jednoramennú štúdiu, zo samotného dizajnu vyplýva, že kvalita takéhoto dôkazu je nižšia než u RCT. Medián dĺžky FU bol v observačných štúdiách kratší než v štúdii MonumentAL-1. Neboli zahrnuté ukazovatele bezpečnosti a kvality života.

Ostatné aspekty (cieľová populácia, inklúzne a exklúzne kritériá, ukazovatele účinnosti, postup a zahrnuté charakteristiky pri úprave vážením a klinická relevancia zahrnutých štúdií) považujeme za dostatočne popísané a v súlade s odporúčaným postupom a našim PICO. Internú validitu MAIC považujeme za akceptovateľnú s výhradami.

Externá validita

Klinická štúdia MonumentAL-1

Cieľová populácia pacientov liečených na Slovensku zodpovedá vekom a predtým absolvovanou liečbou populácii v štúdii. Nedostatkom je zahrnutie pacientov s ECOG skóre 0 – 2, keďže IO takéto obmedzenie neuvádza. Externú validitu značne znižuje neprítomnosť komparatívneho ramena a teda nejasná prenositeľnosť výsledkov na slovenskú populáciu pacientov, ktorá je v súčasnosti liečená rôznymi režimami liečby (v 4. a ďalšej línii najmä Pd a lxaRd).

MAIC analýza predložená DR

MAIC analýza predložená DR zahŕňala kohorty pacientov zo štúdie MonumentAL-1 a kohorty zo štúdií LocoMMotion a MoMMent upravené vážením Inklúzne kritériá pre všetky tri štúdie boli totožné, s výnimkou ECOG skóre. Vo fáze 2 štúdie MonumentAL-1 bolo akceptované skóre 0 – 2, zatiaľ čo v štúdiách LocoMMotion a MoMMent 0 – 1. Tieto kohorty s výnimkou ECOG skóre zodpovedajú cieľovej populácii definovanej v IO. Pre nedostupnosť presných dát ohľadne liečob v jednotlivých líniiach liečby na Slovensku nie je jasné, aká je zhoda so zložením liečob v zahrnutých štúdiách s TPC. Pri porovnaní údajov z predloženého prieskumu uskutočneného na Slovensku a údajov o TPC použitej v štúdiách LocoMMotion a MoMMent sú evidentné výrazné rozdiely v zložení liečby. Zatiaľ čo v slovenskej praxi majú podľa prieskumu najvyššie zastúpenie režimy Pd±C (39 %) a lxaRd (47 %), v štúdiách je zloženie výrazne variabilné (■ rôznych režimov, pričom najvyššie zastúpenie mali režimy PCd ■ %, Kd ■ %, Pd ■ %, lxaRd ■ %).

Pri použití tohto dôkazu pre účinnosť komparátora bol učený predpoklad o terapeutickú zameniteľnosť režimov v 4. a vyššej línii liečby, ktorý nie je podložený dátami. Analýza podskupín v ORR a PFS v štúdiách LocoMMotion a MoMMent nezahrňala rozdiely medzi jednotlivými liečebnými režimami. V odpovedi na výzvu č. 2 DR predložil analýzu účinnosti režimov Pd (■ pacientov) a IxaRd (■ pacientov) v týchto štúdiách v porovnaní s celkovými výsledkami účinnosti pre celý TPC mix (177 pacientov): HR pre OS režimu Pd voči TPC je ■ (95 % CI ■ – ■) a HR pre OS režimu IxaRd ■ (95 % CI ■ – ■). ■, DR považuje predpoklad podobnej účinnosti za dostatočne preukázaný. Na základe tohto predpokladu považuje predložený klinický dôkaz o účinnosti TAL voči TPC s iným zložením než na Slovensku za vhodný na posúdenie klinického prínosu TAL voči TPC zloženému z režimov Pd a IxaRd. Tento predpoklad sme akceptovali s výhradami, hoci sa s ním plne nestotožňujeme. Malé zastúpenie pacientov s danými režimami má za následok široký konfidenčný interval, takže podobnú účinnosť nepovažujeme za dostatočne preukázanú a externú validitu hodnotíme ako zdroj extrémnej neistoty.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Existujú prebiehajúce štúdie s TAL v kombinácii s ďalšími liečivami, ktoré nezodpovedajú PICO, keďže požadovaná indikácia sa týka podávania TAL v monoterapii.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Režimy Dara a DaraVd sme po odpovedi na Výzvu č. 1 a konzultácii s odborníkmi odstránili z komparátorov. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v časti 3.10. Medzi ukazovatele sme dodatočne zaradili MRD z dôvodu vyjadrení odborníkov. Namiesto komparátorov IxaRd a Pd sme ako komparátor akceptovali TPC zložený z týchto dvoch režimov po odpovedi na Výzvu č. 2.

Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov a absencia vstupu patientskej organizácie do hodnotenia.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba talkvetamabom preukázala na základe MAIC štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti štandardnej liečbe podľa uváženia lekára (TPC). Zloženie TPC v slovenskej klinickej praxi a zloženie TPC, voči ktorému je k dispozícii klinický dôkaz, sú výrazne odlišné a tento aspekt je zdrojom extrémnej neistoty.

V štúdii MonumentTAL-1 nedosiahli pacienti v kohortách A (pacienti s dávkovacím režimom 400 µg/kg raz týždenne) a C (pacienti s dávkovacím režimom 800 µg/kg raz za dva týždne) medián OS a OS dáta sú na hranici zrelosti v kohorte A a nezrelé v kohorte C, pretože nebol zaznamenaný dostatočný počet udalostí. Miera OS po 12 mesiacoch bola 76,4 % v kohorte A a 77,4 % v kohorte C. NIHO by pre účely hodnotenia preferovalo poolované dáta z kohort A a C. Považujeme nepoužitie poolovaných dát a nezrelosť dát za výrazný zdroj neistoty.

Na základe výsledkov MAIC pacienti v kohorte TPC po úprave vážením voči kohorte A dosiahli medián OS ■ mesiac (CI ■) a voči kohorte C ■ mesiac (CI ■). HR TAL voči TPC pre OS v kohorte A predstavuje ■ (95 % CI ■) a v kohorte C ■ (95 % CI ■). Výsledky HR OS sú štatisticky ■.

V primárnom ukazovateli morbidít ORR bol v kohorte A dosiahnutý výsledok 74,1 % (95 % CI ■ – ■) a v kohorte C 71,7 % (95 % CI ■ – ■). Tieto podiely pacientov v jednotlivých kohortách dosiahli čiastočnú alebo lepšiu odpoveď na liečbu. Výsledky MAIC v ukazovateli ORR sú nasledovné: kohorta TPC po úprave vážením dosiahla ORR ■ % a RR pre ukazovateľ ORR bol ■ (95 % CI ■) v kohorte A a ■ (95 % CI ■) a tento výsledok je štatisticky signifikantný.

V ukazovateli PFS bol dosiahnutý medián v kohorte A 7,5 mesiaca (95 % CI 5,7 - 9,4) a v kohorte C 14,2 mesiaca (95 % CI 9,6 - NE). Miera PFS po 12 mesiacoch bola 34,9 % v kohorte A a 54,4 % v kohorte C.

Na základe výsledkov MAIC bolo HR pre PFS voči TPC v kohorte A [] (95 % CI []) a v kohorte C [] (95 % CI []). Výsledky HR PFS sú štatisticky []. Nezrelosť dát v kohorte C považujeme za zdroj neistoty.

V kvalite života nebol preukázaný prínos voči komparátorom. V štúdií MonumenTAL-1 bolo pozorované mierne zlepšenie kvality života v doménach dotazníka EORTC QLQ-C30 celkové zdravie, fyzické schopnosti, únava a bolesť. Priemerné zlepšenie []. Priemerné zlepšenie skóre v dotazníku EQ-5D-5L bolo v kohorte A [] a v kohorte C [], pričom za klinicky významné sa považuje zlepšenie o 7 bodov. Nie je k dispozícii porovnanie s komparátorom, keďže štúdia MonumenTAL-1 bola jednoramenná a nekontrolovaná placebom, vnímame preto riziko skreslenia pri výsledkoch týkajúcich sa kvality života.

Nie sú k dispozícii údaje o komparatívnej bezpečnosti. Výskyt AE v štúdií MonumenTAL-1 bol vysoký, rovnako aj výskyt AE stupňa 3 a 4 a závažných AE. Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov a chýbajúce porovnanie je hodnotenie bezpečnosti obmedzené. EMA očakáva doplnenie sledovania s dĺžkou dva roky zo štúdie MonumenTAL-1 a dlhodobé komparatívne dáta z prebiehajúcej štúdie fázy 3 MonumenTAL-3 (64407564MMY3002, štúdia porovnáva TAL+Dara/TAL+Dara+P voči Dara+P+d), aby bolo možné vyhodnotiť bezpečnosť TAL. Bezpečnostný profil TAL je podľa EMA v súlade s očakávaním pre tento typ liečby.

EMA na základe týchto výsledkov udelila lieku Talvey podmienenú registráciu, platnú jeden rok, ktorá sa bude každý rok obnovovať, kým nebudú k dispozícii dáta z RCT porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť TAL v kombinácii pre skoršiu líniu liečby. Podmienená registrácia bola udelená z dôvodu nenaplnenej medicínskej potreby pre týchto ťažko predliečených pacientov s ohľadom na pozitívny pomer prínosu a rizika a očakávané výsledky, ktoré by mali potvrdiť účinnosť a bezpečnosť TAL.

Výsledky MAIC sú zaťažené extrémnou neistotou v internej validite z dôvodu absencie priameho porovnania a v externej validite z dôvodu výrazného rozdielu medzi komparátormi, ktoré sa používajú v slovenskej klinickej praxi a zložením TPC v štúdiách LocoMMotion a MoMMent. Prieskum DR uvádza 5 rôznych režimov používaných na Slovensku (z nich lxaRd a Pd sú zastúpení nad 10 %). V štúdiách použitých v MAIC bolo súčasťou TPC [] režimov, pričom zastúpenie lxaRd bolo [] % a zastúpenie Pd [] %. V odpovedi na výzvu DR predložil analýzu účinnosti režimov Pd a lxaRd v porovnaní s účinnosťou celého TPC mixu. Vzhľadom k malému počtu pacientov v týchto podskupinách nie sú výsledky analýzy dostatočne robustné a nepovažujeme ich za dostatočný dôkaz podobnej účinnosti.

Predložené klinické údaje sú zaťažené viacerými nedostatkami a zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je chýbajúca RCT štúdia, ktorá by umožnila priame porovnanie s komparátorom. Použitie nezaslepenej štúdie fázy 2 výrazne znižuje kvalitu dôkazu. Hoci DR predložil nepriame porovnanie (MAIC) s komparátorom TPC, nepovažujeme takýto postup za plnohodnotnú náhradu dôkazu na základe RTC. Problematická je aj nezrelosť dát zo štúdie MonumenTAL-1 a nepoužitie poolovaných dát. Interná validita MAIC je zaťažená neistotou v súvislosti s obmedzeným množstvom informácií o metodike.

Z hľadiska externej validity považujeme za nedostatok nesúlad medzi IO a inklúznymi kritériami v ECOG skóre. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s ECOG 0 – 2, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov. Externá validita MAIC je spojená s extrémnou neistotou v súvislosti s výrazne odlišným zložením TPC v štúdiách LocoMMotion a MoMMent v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku.

Napriek extrémnej neistote, ktorá je spojená s predloženým klinickým dôkazom o účinnosti a bezpečnosti TAL, vnímame aj niekoľko závažných argumentov proti zamietnutiu žiadosti o kategorizovanie lieku Talvey:

- V danej populácii pacientov existuje výrazná nenaplnená medicínska potreba liečiva s novým mechanizmom účinku, pri ktorom sa dá očakávať lepšia klinická odpoveď než pri už použitých skupinách liečiv.
- Podľa výsledkov zo štúdie MonumenTAL-1 predpokladáme veľký účinok TAL u danej populácie pacientov. HR OS voči TPC bolo pre obe kohorty na úrovni []. Takýto účinok je pre pacientov v 4. a vyššej línii liečby významný.
- Považujeme momentálne pravdepodobnosť vstupu nového podobne účinného liečiva s výrazne kvalitnejším klinickým dôkazom na trh za nízku.

- Ochota akceptovať klinický dôkaz, ktorý je za iných okolností nedostatočný, môže byť vzhľadom na orphan status lieku Talvey vyššia než u iných liekov. Vykonanie plnohodnotnej klinickej štúdie typu RCT môže byť pri zriedkavých ochoreniach náročnejšie.

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 nákladovej efektívnosti

Talkvetamab pri požadovanej výške úhrady 5 926,23 € za 40 mg balenie a 452,50 € za 3 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol TAL voči TPC ICUR vo výške 182-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 200-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TAL ICUR voči TPC vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 200-tisíc €/QALY. TAL dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC + ■■■ QALY s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■-tisíc €. Aby Talvey bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada za 40 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ € a za 3 mg balenie vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedených maximálnych úhradách spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %) alebo iným spôsobom adresovať túto neistotu v zmluve s DR o podmienkach úhrady. Neistota vyplýva najmä z nízkej kvality použitého klinického dôkazu a nízkej externej validity MAIC.

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

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 stave pred progresiou pacienti v ramene intervencie užívajú TAL. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov kohorty A v štúdiu MonumenTAL-1. Táto kohorta má dlhší medián sledovania (18,8 mesiaca) a má zrelé dáta pre PFS. V ramene komparátora pacienti užívajú TPC (z angl. Treatment of Physician's Choice - liečba podľa uváženia lekára) a presuny medzi stavmi sú dané krivkami PFS a OS odvodenými z MAIC pri 24,5-mesačnom sledovaní.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, hoci vnímame neistotu pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu nedostatočnej zrelosti dát OS v štúdiu MonumenTAL-1. Neistotu predstavuje aj dizajn štúdie MonumenTAL-1, keďže išlo o jednoramennú nekontrolovanú štúdiu. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V prípade modelu pre TAL sú použité dáta, ktoré sú na hrane zrelosti v OS, pochádzajúce zo štúdie s nevhodným dizajnom. Nezrelosť dát je spôsobená nízkym počtom udalostí. Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

V základnom nastavení DR pracuje model s údajmi kohorty A zo štúdie MonumenTAL-1. V modeli je zapracovaná možnosť prepnúť na kohortu C a výsledok pre kohortu C je reportovaný vo FER v analýze citlivosti. Nie je možné zvoliť scenár s dátami z oboch kohort. V tabuľke uvádzame údaje o pacientov v oboch kohortách (Tabuľka 8). Zvolený bol časový horizont 40 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

Tabuľka 8: Základné údaje o pacientov v kohortách A a C v štúdi MonumenTAL-1

	Priemerný vek pri vstupe do modelu (v rokoch)	Podiel žien	Priemerná hmotnosť (v kg)	Priemerný BSA* (v m ²)
Kohorta A	64,97	45,50 %	75,53	1,86
Kohorta C	65,13	42,80 %	75,75	1,88

*z angl. Body Surface Area - plocha povrchu tela

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložené údaje o pacientoch a diskontnú sadzbu. **Neakceptujeme** časový horizont. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Údaje o pacientoch zo štúdie MonumenTAL-1 **akceptujeme**.
- **Akceptujeme** použitie údajov z kohorty A vzhľadom na dlhšie sledovania a zrelosť dát v PFS než v kohorte C. V praxi očakávame použitie oboch dávkovacích schém a klinicky plauzabilné by preto bolo použitie dát oboch kohort zo spojenej analýzy (tzv. pooled). V protokole však bola preddefinovaná analýza zvlášť pre každú kohortu a post hoc spojená analýza nebola vykonaná.
- **Akceptujeme** diskontnú sadzbu 5 % v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- **Neakceptujeme** dĺžku horizontu 40 rokov. Štandardne za celoživotný horizont považujeme vek 100 rokov. Pri vstupe do modelu vo veku 65 rokov sme preto nastavili v modeli dĺžku horizontu 35 rokov. Táto zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti TAL v porovnaní s TPC použité v modeli sú podložené výsledkami MAIC, ktorá porovnáva výsledky štúdie MonumenTAL-1 (DCO z januára 2023, medián FU 18,8 mesiaca pre kohortu A a 12,7 mesiaca pre kohortu C) so štúdiami LocoMMotion (DCO z október 2022, medián FU 26,4 mesiaca) a MoMMent (DCO z marca 2023, medián FU 9,3 mesiaca). Predložená verzia MAIC je zo septembra 2023. Pri modelovaní bezpečnosti DR použil údaje zo štúdie MonumenTAL-1 pre rameno TAL a údaje zo štúdií NIMBUS a Tourmaline-MM1 pre rameno TPC. Do úvahy berie všetky AE stupňa 3 a viac.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR predložil MAIC analýzu vrátane podrobného opisu metodiky a výsledkov s použitím najnovších dostupných DCO. Použitie nepriameho porovnania považujeme za zdroj neistoty, pretože poskytuje dôkaz nižšej kvality než RTC. Výsledky MAIC sú zaťažené extrémnou neistotou v internej validite z dôvodu absencie priameho porovnania a v externej validite z dôvodu výrazného rozdielu medzi TPC v slovenskej klinickej praxi a zložením TPC v štúdiách LocoMMotion a MoMMent. Napriek tomu akceptujeme použitie MAIC. Modelovanie nákladovej efektívnosti na základe týchto dát vnáša do celkového výsledku analýzy nákladovej efektivity extrémnu neistotu.
- Dáta z kohorty A zo štúdie MonumenTAL-1 v ukazovateli OS sú na hranici zrelosti. Dáta z kohorty C sú v OS nezrelé a neboli použité. Modelovanie na základe týchto dát je preto spojené s neistotou.
- Nie sú k dispozícii komparatívne údaje o bezpečnosti. Použitie údajov o bezpečnosti z rôznych zdrojov pre jednotlivé ramená v modeli predstavuje neistotu. Nepredpokladáme však významný vplyv na výsledok analýzy nákladovej efektívnosti a akceptujeme nastavenie DR.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Celkové prežívanie je modelované na základe extrapolácie KM dát s použitím loglogistického rozdelenia osobitne pre rameno TAL a rameno TPC. Podľa AIC a BIC kritérií je najlepším rozdelením v ramene TAL exponenciálne, zatiaľ čo v ramene TPC lognormálne. Loglogistické je v oboch ramenách druhé najlepšie podľa AIC a BIC. DR argumentuje pri výbere rozdelenia priebehom rizika v čase. Keďže exponenciálne rozdelenie vykazuje konštantné riziko v čase, bolo pre TAL vybrané loglogistické. V ramene TPC má lognormálne aj loglogistické podobný priebeh rizika, bolo však vybrané loglogistické, hoci má vyššie hodnoty AIC a BIC a pri jeho použití sú výsledné LY (z angl. Life Years - roky života) vyššie (teda je optimistickjšie). Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 9), grafické znázornenie je na obrázkoch (Obrázok 16 a Obrázok 18). Celkové prežívanie je ohraničené všeobecnou mortalitou na Slovensku z roku 2022. V každom cykle je modelované riziko úmrtia rovné alebo vyššie než riziko v celkovej populácii po zohľadnení pomeru mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber rozdelení **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** výber loglogistického rozdelenia pre OS v oboch ramenách. Zvolili sme pre rameno TAL exponenciálne rozdelenie a pre rameno TPC lognormálne rozdelenie. Nepovažujeme argumentáciu DR založenú na priebehu rizika za dostatočnú. Priebeh rizika má obmedzenú výpovednú hodnotu vzhľadom na nezrelosť dát a veľmi malý počet udalostí v druhej polovici sledovania v ramene TAL. Loglogistické rozdelenie je v extrapolovanej časti výrazne optimistické oproti ostatným rozdeleniam a jeho výsledkom je dlhodobé prežívanie, ktoré nie je v danej indikácii klinicky plauzabilné. Štandardným postupom pri extrapolovaní je použiť pre obe OS krivky rovnaké rozdelenie, v tomto prípade sme však pristúpili k použitiu rôznych rozdelení z dôvodu rozdielu v kvalite KM dát - zatiaľ čo v ramene TPC sú dáta zrelé, v ramene TAL sú nezrelé a počet pacientov v riziku je najmä v druhej polovici sledovania veľmi malý. Keďže pri stanovení AIC a BIC sa berie do úvahy počet pacientov v riziku, považujeme ho za spoľahlivejší ukazovateľ než priebeh rizika, o ktorý sa pri argumentovaní opiera DR. TAL má odlišný mechanizmus účinku než liečivá zahrnuté v TPC. To môže mať za následok rozdiely v krivke OS medzi TAL a TPC.
 - Pre rameno TAL sme preto vybrali exponenciálne rozdelenie na základe AIC a BIC a vizuálneho fitu na KM dáta. V prežívaní v dlhodobom horizonte je výrazne konzervatívnejšie, čo považujeme za klinicky hodnovernejšie.
 - Pre rameno TPC na základe AIC a BIC a vizuálneho fitu preferujeme lognormálne rozdelenie. Zmena z loglogistického na lognormálne má veľmi malý vplyv na celkový výsledok analýzy, pretože obe sú v dlhodobom prežívaní konzervatívne a nemajú prežívanie vyššie než všeobecná mortalita, avšak v oblasti KM dát má lognormálne rozdelenie lepší vizuálny fit.

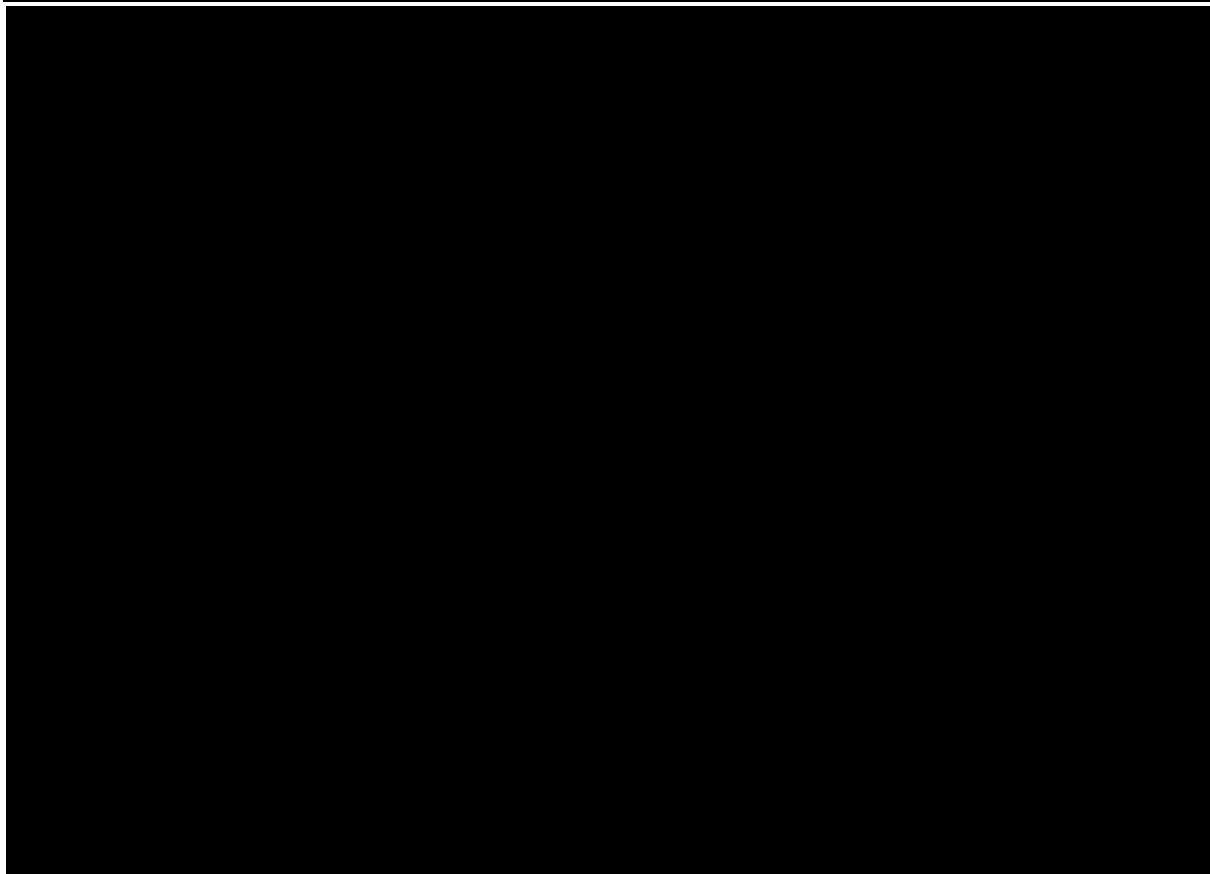
Pri aplikovaní zmien oboch rozdelení súčasne je vplyv na ICUR zvýšenie o 118-tisíc €/QALY.

Tabuľka 9: AIC a BIC kritériá pre krivky OS

Rozdelenie	TAL		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull				
Exponential				
Lognormal				
Loglogistic				
Gompertz				
Gamma				
Generalised Gamma				

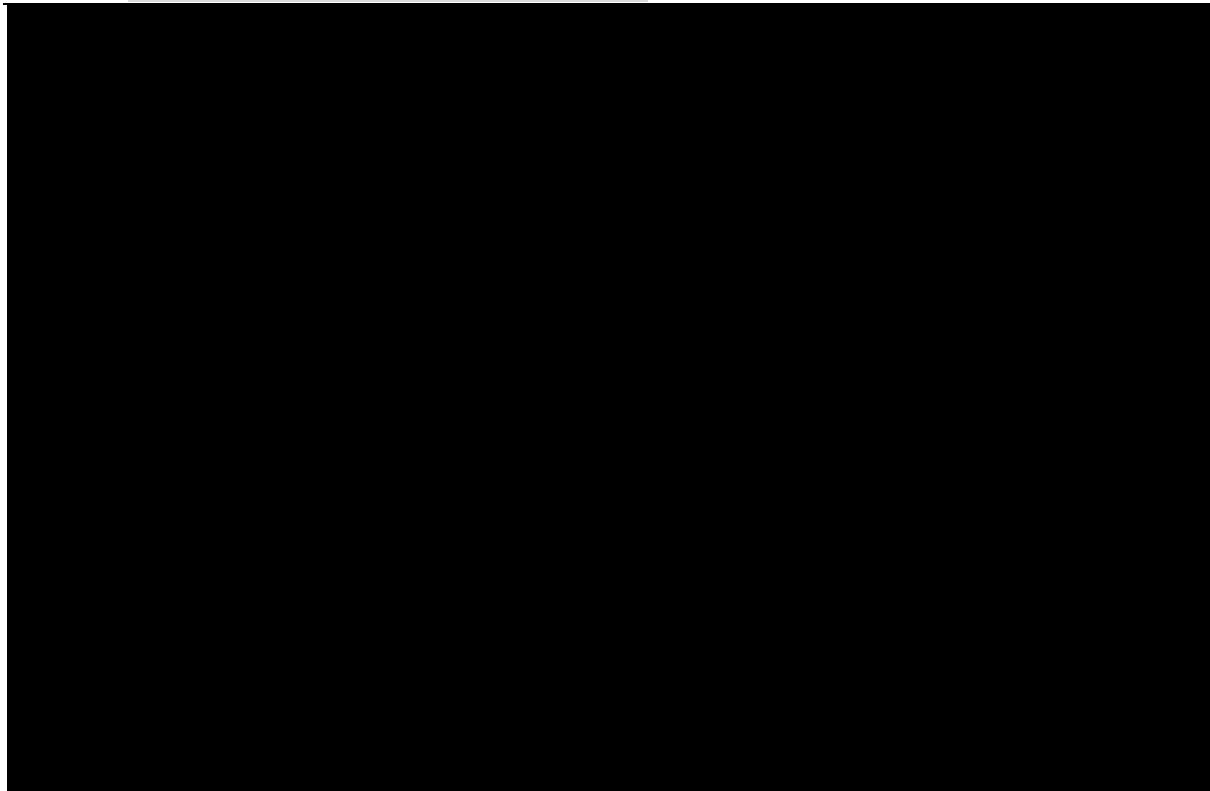
Zdroj: [15]

Obrázok 16: Extrapolácia krivky OS pre TAL v 5-ročnom horizonte



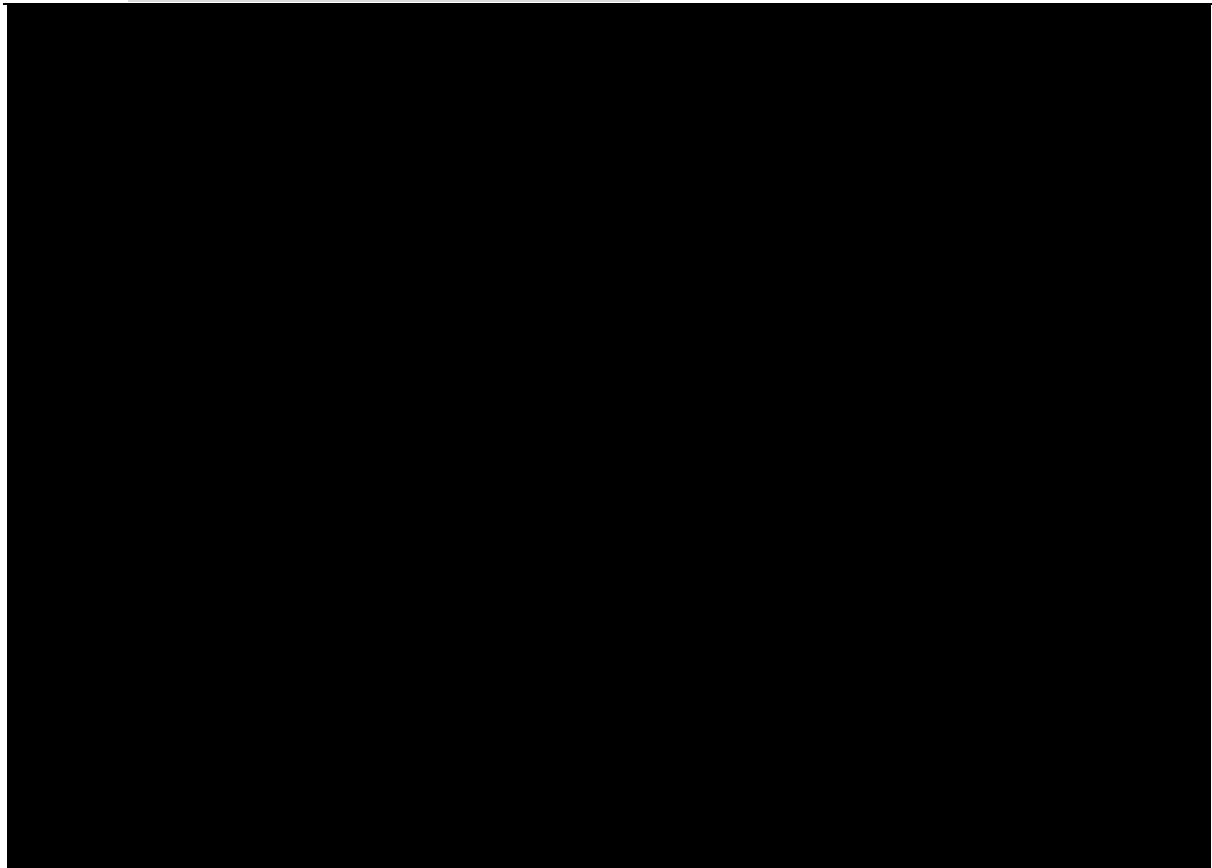
Zdroj: [15]

Obrázok 17: Extrapolácia krivky OS pre TAL v 35-ročnom horizonte



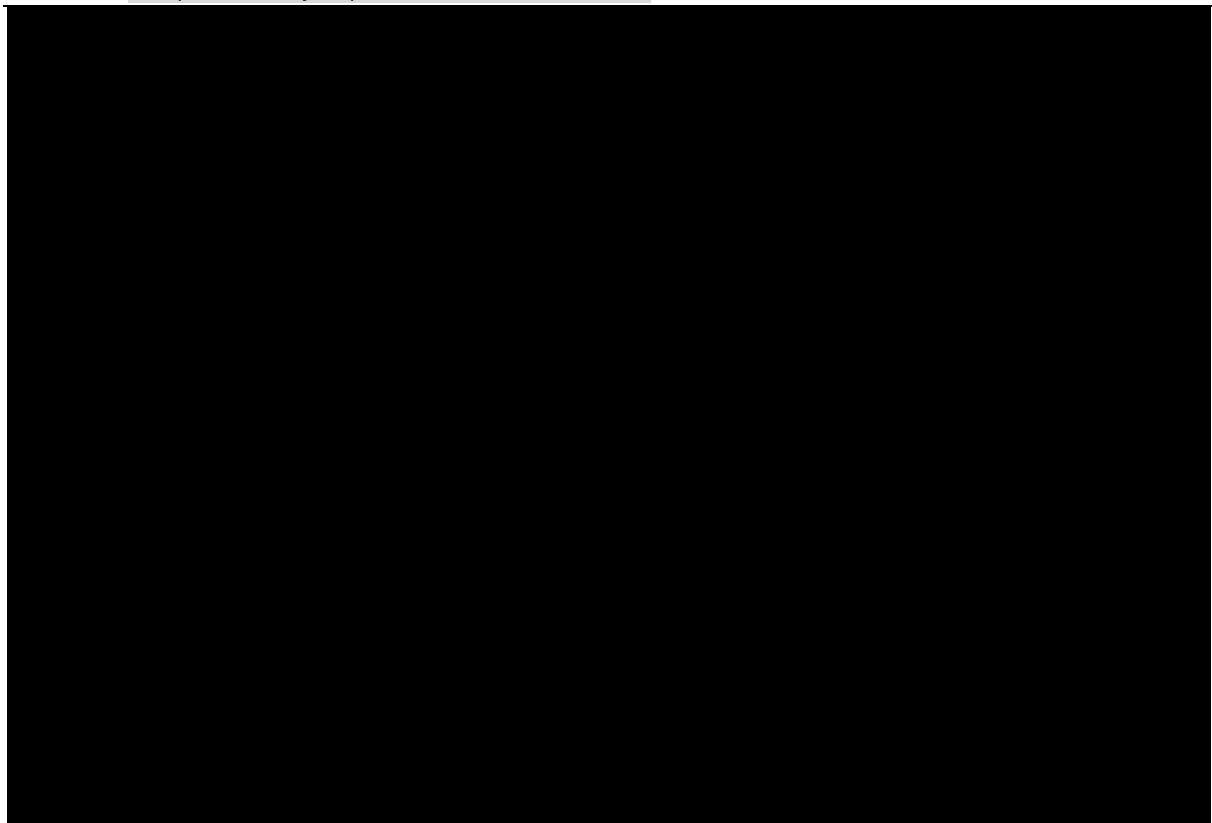
Zdroj: [15]

Obrázok 18: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 5-ročnom horizonte



Zdroj: [15]

Obrázok 19: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 35-ročnom horizonte



Zdroj: [15]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil pri extrapolovaní KM dát loglogistické rozdelenie pre obe ramená. V ramene TAL má toto rozdelenie najlepšie AIC a BIC, druhé je lognormálne a tretie generalizované gama rozdelenie. V ramene TPC je podľa AIC a BIC najlepšie generalizované gama, druhé je lognormálne a tretie loglogistické. AIC a BIC kritériá pre obe ramená uvádzame v tabuľke (Tabuľka 10). DR odôvodnil výber loglogistického rozdelenia na základe AIC a BIC v ramene TAL, zhody s priebehom rizika a zhody s výberom pre OS. Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch (Obrázok 20, Obrázok 21, Obrázok 22 a Obrázok 23).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme výber loglogistického rozdelenia. Na základe AIC a BIC a vizuálneho fitu preferujeme použitie generalizovaného gama rozdelenia v oboch ramenách. Generalizované gama rozdelenie v ramene TPC má výrazne lepší vizuálny fit na KM dáta než loglogistické rozdelenie. V ramene TAL majú loglogistické rozdelenie a generalizované gama rozdelenie veľmi podobný priebeh. Táto zmena zvyšuje ICUR o 0,1-tisíc €/QALY.

Tabuľka 10: AIC a BIC pre PFS krivky

	TAL		TPC	
Rozdelenie	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull				
Exponential				
Lognormal				
Loglogistic				
Gompertz				
Gamma				
Generalised Gamma				

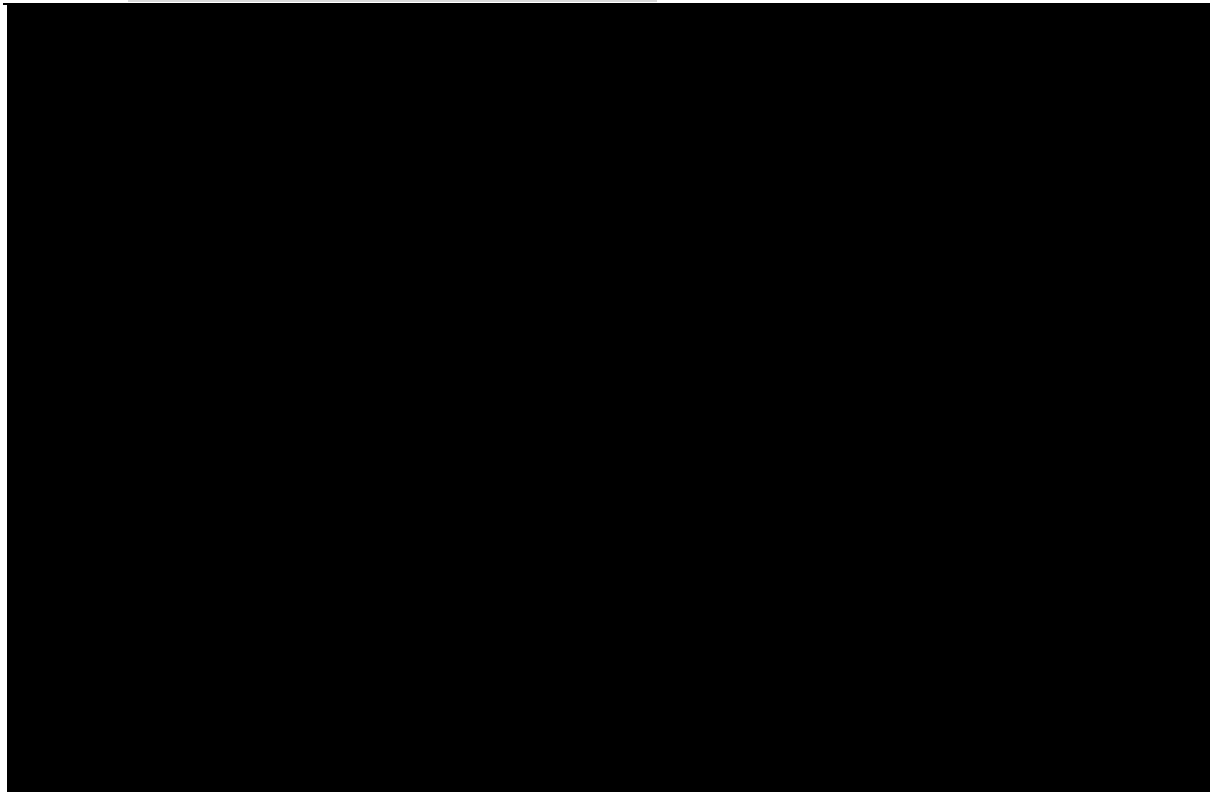
Zdroj: [15]

Obrázok 20: Extrapolácia krivky PFS pre TAL v 5-ročnom horizonte



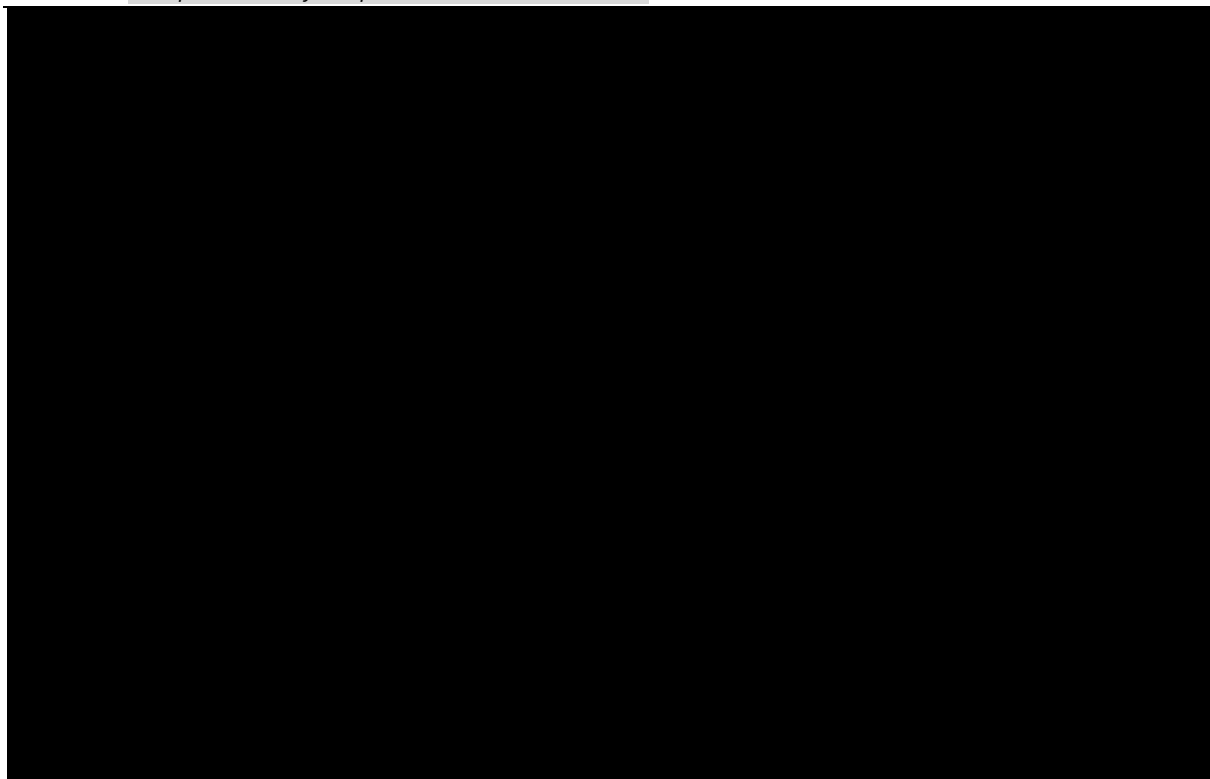
Zdroj: [15]

Obrázok 21: Extrapolácia krivky PFS pre TAL v 35-ročnom horizonte



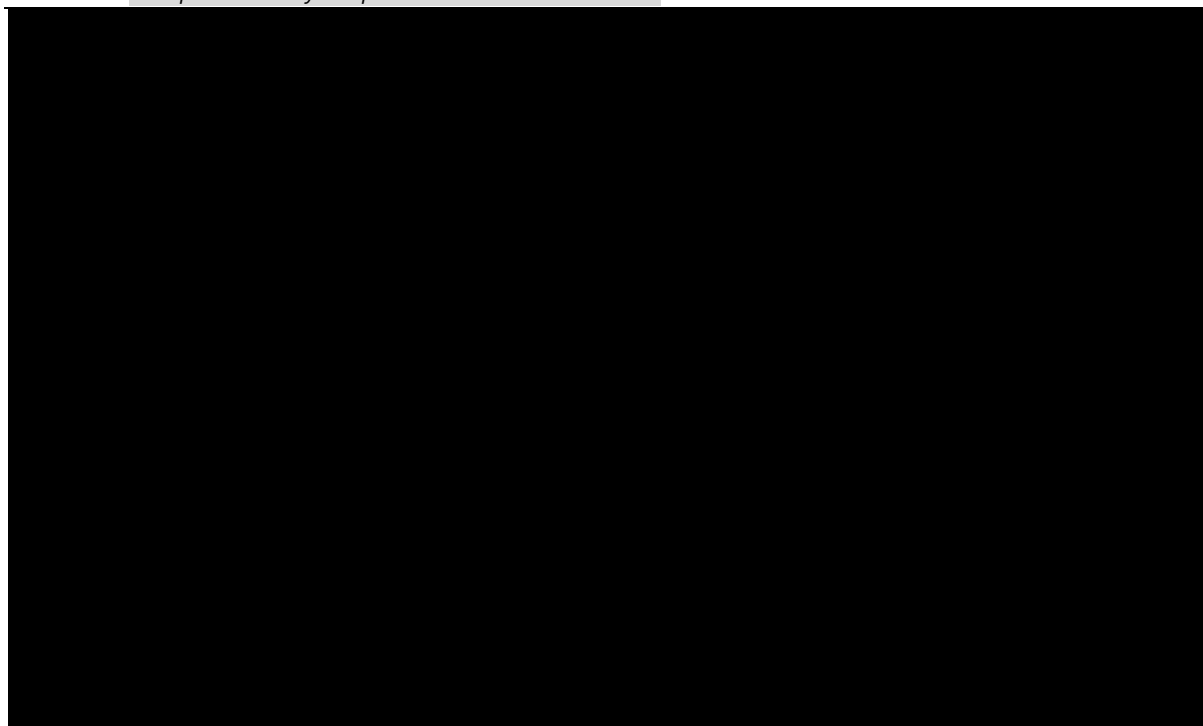
Zdroj: [15]

Obrázok 22: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 5-ročnom horizonte



Zdroj: [15]

Obrázok 23: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 35-ročnom horizonte



Zdroj: [15]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá, že nedochádza k vyprchaniu prínosu TAL s časom.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** s ohľadom na použité extrapolácie v NIHO nastavení.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR používa v modeli hodnoty utilít odvodené z údajov o kvalite života zo štúdie MonumenTAL-1, ktoré uvádzame v tabuľke (Tabuľka 11). Hodnoty sa líšia v závislosti od stavu pacienta a sú rovnaké pre obe ramená. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L. V modeli je zapracované znižovanie utilít na základe veku podľa metodiky Ara et Brazier, 2010 [26]. Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu nežiaducich udalostí boli prebrané z Brown et al, 2013 [27] a sú započítané jednorazovo v prvom cykle.

Tabuľka 11: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	0,693
Po progresii	0,686

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité údaje o kvalite života zo štúdie MonumenTAL-1. Tieto údaje považujeme za najlepší dostupný zdroj. Keďže iné hodnotenie v indikácii RRMM nie je k dispozícii, porovnali sme utility s hodnoteniami č. 2A, 2B a 41 lieku Darzalex v indikácii novo diagnostikovaných pacientov s MM. Použitie týchto hodnôt výrazne ovplyvňuje ICUR (Tabuľka 12). V týchto hodnoteniach išlo o liečbu v 1. línii, a teda utility PD sú po 1. relapse, zatiaľ čo pri TAL sa jedná o 4. a ďalší relaps. Keďže so zvyšujúcim sa počtom relapsov pribúdajú príznaky ochorenia a zároveň sa kumuluje toxicita použitých liečiv, očakávali by sme po 4. relapse nižšiu utilitu než po 1. relapse. V hodnoteniach 2B a 41 sú však hodnoty utilít PD nižšie, čo znižuje hodnovernosť hodnôt použitých v hodnotení TAL (ide ale o pacientov nevhodných na ASCT, teda

pravdepodobne v horšom výkonnostnom stave alebo vo vyššom veku). Z tohto dôvodu a na základe citlivosti ICUR na zmeny hodnôt utilít považujeme tento aspekt za neistotu.

- **Akceptujeme** znižovanie kvality života s vekom podľa použitej metodiky.
- **Akceptujeme** hodnoty disutilít spojených s AE.

Tabuľka 12: Alternatívne hodnoty utilít a ich vplyv na ICUR

Hodnotenie	Intervencia	Indikácia	Utilita PFS	Utilita PD	Zmena ICUR pri použití týchto hodnôt
2A	DaraVTd	MM, 1L, vhodní na ASCT	0,731	0,711	- 7 364 €/QALY
2B	DaraVMd	MM, 1L, nevhodní na ASCT	0,667	0,59	+ 21 922 €/QALY
41	DaraRd	MM, 1L, nevhodní na ASCT	0,705	0,663	+ 3 240 €/QALY

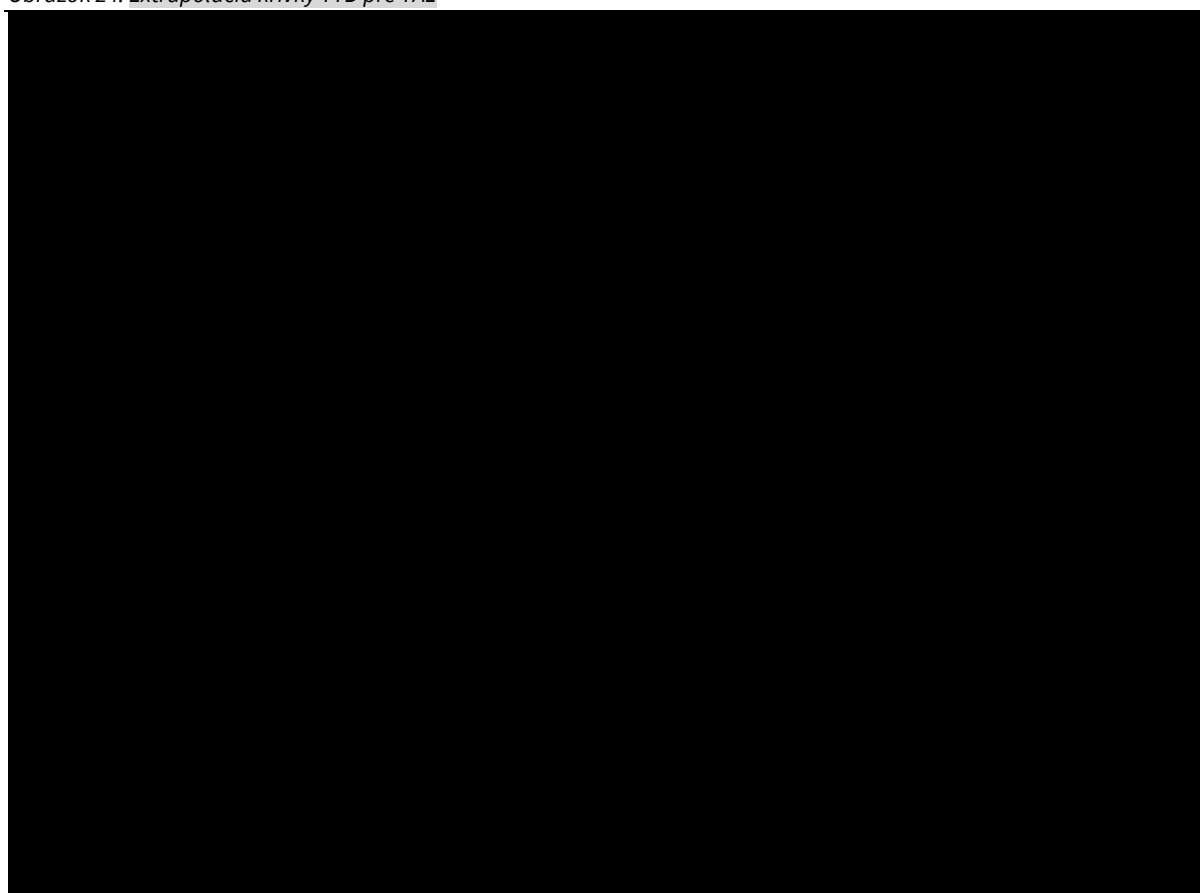
Zdroj: [28,29,30], NIHO spracovanie na základe modelu dodaného DR

5.2.6 Náklady

Čas do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD)

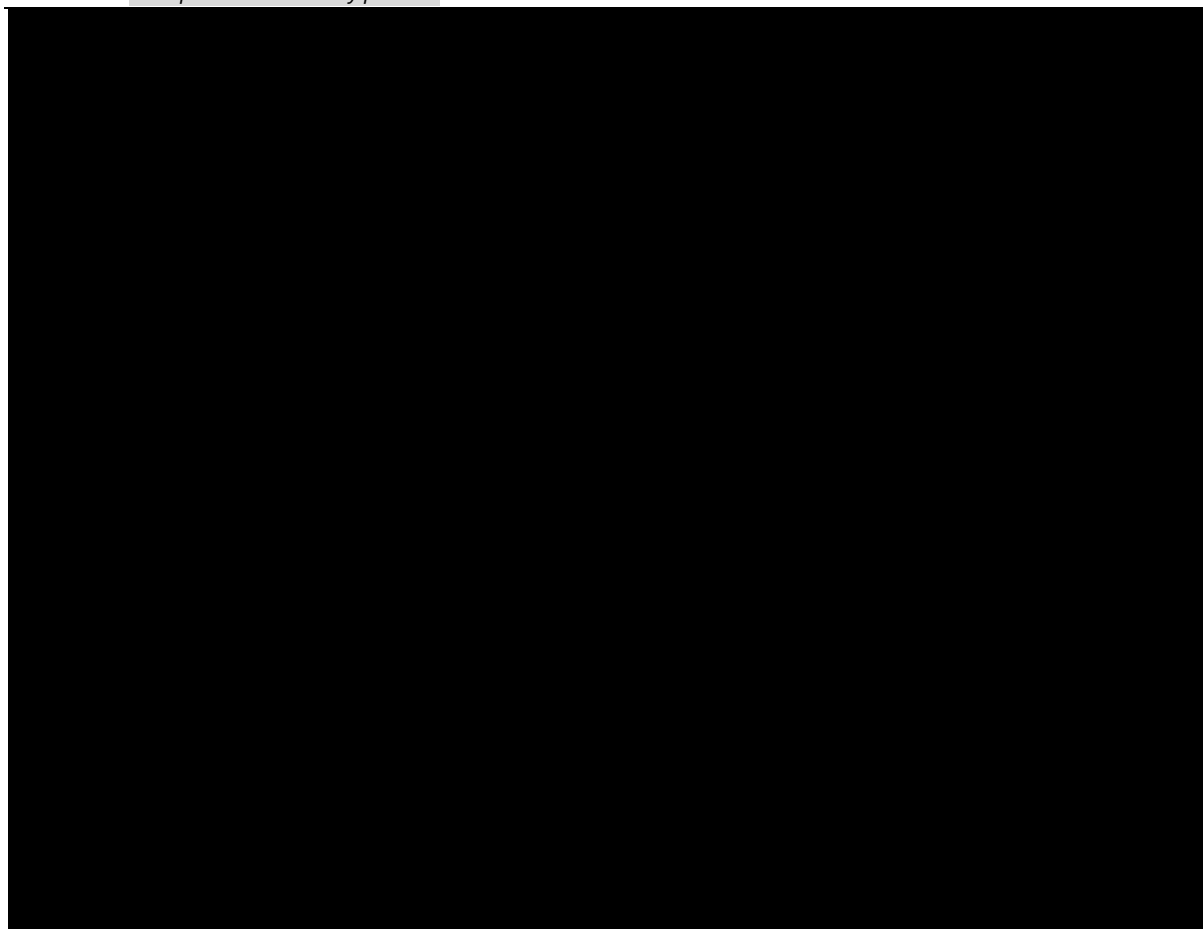
Náklady na lieky sú modelované pomocou krivky TTD (vo FER označovaná ako TTTD). K modelovaniu krivky boli použité KM dáta z MAIC extrapolované s použitím loglogistického rozdelenia pre obe ramená. Podľa AIC a BIC vychádza v ramene TAL najlepšie loglogistické rozdelenia a v ramene TPC lognormálne. Prehľad AIC a BIC uvádzame v tabuľke (Tabuľka 13) a vizuálny fit na obrázkoch (Obrázok 24 a Obrázok 25). V modeli nie je TTD ohraničené PFS.

Obrázok 24: Extrapolácia krivky TTD pre TAL



Zdroj: [15]

Obrázok 25: Extrapolácia TTD krivky pre TPC



Zdroj: [15]

Tabuľka 13: AIC a BIC pre krivky TTD

Rozdelenie	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull				
Exponential				
Lognormal				
Loglogistic				
Gompertz				
Gamma				
Generalised Gamma				

Zdroj: [15]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** výber loglogistického rozdelenia na základe AIC a BIC a vizuálneho fitu. Vizuálny fit loglogistického, lognormálneho a generalizovaného gama rozdelenia je v oboch ramenách veľmi podobný a zmena má malý dopad na celkový výsledok.
- **Neakceptujeme** použitie TTD bez ohraničenia PFS. Upravili sme model, aby TTD v žiadnom cykle nemohlo byť vyššie než PFS. Táto zmena má zanedbateľný vplyv na celkový výsledok.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa ZKL k 12/2023. Dávkovanie liečiv je v súlade s SPC. DR uvažuje pri modelovaní RDI (z angl. Relative Dose Intensity – relatívna veľkosť dávky, vyjadruje podiel skutočne podaných dávok) na úrovni 100 % v oboch ramenách a tzv. vynechanie dávky (z angl. dose skipping) v ramene TAL na úrovni 5,6 %. DR

predpokladá eróziu úhrad liekov vo výške 5 %. Liekovky s obsahom 3 mg liečiva sa v modeli uvažujú pri úvodných dávkach 0,01 mg/kg a 0,06 mg/kg. Pri dávke 0,40 mg/kg sa používajú liekovky s obsahom 40 mg liečiva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**.

- **Neakceptujeme** výšku úhrady za liek Ninlaro zo ZKL. Upravili sme výšku úhrady za liek Ninlaro (liečivo ixazomib) na základe MEA zmluvy na ■■■ € za 2,3 mg balenie, ■■■ € za 3 mg balenie a ■■■ € za 4 mg balenie. Aktualizácia zvyšuje ICUR o približne ■■■ €/QALY.
- **Neakceptujeme** zahrnutie vynechania dávky iba v ramene TAL. Predpokladáme, že je rovnako možné, že pacienti vynechávajú dávky liečiv v ramene TPC. Upravili sme model, aby sa rovnaká miera vynechania dávky uplatňovala v oboch ramenách. Zmena zvyšuje ICUR o 0,8-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** eróziu úhrad liekov. Erózia úhrady je neistá. Výška erózie úhrady silne závisí od konkrétneho lieku a prístupu držiteľa registrácie na zahraničných trhoch, čo sa nedá vopred predikovať. Erózia v žiadostiach ani hodnoteniach nie je štandardne aplikovaná, a to v súlade s prechádzajúcou rozhodujúcou praxou aj metodickou príručkou MZ SR. Pre konzistentnosť naprieč hodnoteniami, **neakceptujeme** použitie erózie úhrady. Odstránenie erózie zvyšuje ICUR o 21-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** RDI na úrovni 100 % v oboch ramenách.
- **Akceptujeme** použitie rôznych veľkostí liekoviek pri postupnom zvyšovaní dávky.

Náklady na následnú liečbu

DR neuvažuje náklady na následnú liečbu. Vzhľadom na indikáciu v 4. a vyššej línii RRMM by následná liečba pre týchto pacientov predstavovala 5. a vyššiu líniu. V týchto líniiach nie je na Slovensku kategorizovaná žiadna z moderných terapeutických možností a pre týchto pacientov sú k dispozícii iba paliatívne postupy s nízkymi nákladmi a účinnosťou. DR preto následnú liečbu do modelu nezahrnul.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Na základe platného ZKL a vstupov odborníkov nepredpokladáme v klinickej praxi použitie následnej liečby, ktorá by predstavovala významné náklady alebo prínosy.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu (HCC, z angl. Half Cycle Correction) pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, v modeli sme vybrali nastavenie bez HCC. Vzhľadom na dávkovanie TAL na začiatku každého cyklu nemá pri nákladoch na TAL opodstatnenie aplikovať HCC. Cyklus v dĺžke 1 týždeň je dostatočne krátky, aby nebolo nutné využívať HCC. Vypnutie korekcie na polovicu cyklu znižuje ICUR o 1-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Náklady na podanie liekov, ostatné výkony, hospitalizácie a náklady súvisiace s úmrtím pacienta boli stanovené pomocou databázy jednotkových nákladov MZ SR a DRG systému s použitím základných sadzieb a relatívnych váh platných v roku 2023. V prvý týždeň podávania TAL je u všetkých pacientov predpokladaná hospitalizácia z dôvodu možného výskytu AE. Náklady na AE sú započítané jednorazovo v prvom cykle.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Upravili sme náklady na hospitalizáciu súvisiacu s prvým podaním lieku, náklady na zvládanie nežiaducich udalostí a náklady súvisiace s úmrtím s použitím relatívnych váh a základnej sadzby platných v roku 2024 [31,32]. Použili sme rovnakú metodiku ako DR na výpočet nákladov. Použitú sadzbu uvádzame v tabuľke (Tabuľka 14) a DRG kódy a relatívne váhy spolu s výslednými nákladmi v tabuľke (Tabuľka 15). Zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.

Tabuľka 14: Pôvodná a aktualizovaná sadzba použitá pri výpočte nákladov na hospitalizácie

Zariadenie	Základná sadzba 2023	Základná sadzba 2024
Národný onkologický ústav	2 723 €	3 318 €
UN Bratislava	2 592 €	3 242 €
UN LP Košice	2 592 €	3 242 €
UN Martin	2 592 €	3 242 €
FNsP FDR Banská Bystrica	2 592 €	3 242 €
PRIEMER	2 618,20 €	3 257,20 €

Zdroj: [15]

Tabuľka 15: DRG kódy, relatívne váhy a pôvodné a aktualizované náklady

		2023		2024	
Položka	DRG kód	Relatívna váha	Cena	Relatívna váha	Cena
Hospitalizácia pri podaní	R61H	0,9038	2 366,33 €	0,6465	2 105,78 €
Hospitalizácia pri anémii	Q61D	0,9945	2 603,80 €	1,5151	4 934,98 €
Erytrocyty	PPT-05		79,30 €		79,30 €
Náklady na AE anémia			2 841,70 €		5 172,88 €
Hospitalizácia pri leukopénii, lymfopénii, neutropénii	Q60C	0,8999	2 356,12 €	0,8691	2 830,83 €
Pegfilgrastim	L03-03		411,22 €		396,38 €
Náklady na AE leukocytopenia, lymfopenia, neutropenia			2 767,34 €		3 227,21 €
Hospitalizácia pri trombocytopenii	Q60C	0,8999	2 356,12 €	0,8691	2 830,83 €
Trombocyty	PPT-15		562,92 €		562,92 €
Náklady na AE trombocytopenia			3 481,96 €		3 956,67 €
Náklady spojené s koncom života			2 348,58 €		2 192,25 €

Zdroj: [15]

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekoviek Talvey sa vyhadzujú. V modeli je zapracovaný výpočet spotreby liekoviek podľa normálneho rozdelenia hmotnosti pacientov v súlade s dávkovaním podľa hmotnosti v SPC. Pri nákladoch na lieky v tabletovej forme DR zahrnutie odpadu neuvažuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**.

- Neakceptujeme** použitie normálneho rozdelenia hmotnosti pri výpočte odpadu pri Talvey. Rozloženie hmotnosti vo všeobecnej populácii zodpovedá viac lognormálnemu rozdeleniu [33,34]. Preferujeme preto použitie lognormálneho rozdelenia hmotnosti, ktoré sme zapracovali do modelu. Táto zmena zvyšuje ICUR o 2-tisíc €/QALY.
- Neakceptujeme** nezahrnutie odpadu pri liečivách v ramene TPC. Považujeme za potrebné uvažovať náklady na nespotrebované časti balenia aj pri tabletových formách. Keďže liečba nie je vždy ukončená po spotrebovaní balenia, ale v ľubovoľnom čase. Pri ukončení liečby je určitá časť balenia nespotrebovaná, ale VZP znáša celé náklady na toto balenie. Štandardne uvažujeme ako priemernú nespotrebovanú časť polovicu balenia, pri liekoch užívaných 3 týždne s následnou 1-týždňovou prestávkou sme započítali tretinu balenia. Uvažovali sme veľkosť balenia, ktoré zodpovedá štandardnému dávkovaniu podľa SPC (pri lenalidomide 21x25 mg, pri pomalidomide 21x4 mg, pri ixazomibe 3x4 mg a pri dexametazóne 20x20 mg). Na náklady na nespotrebované časti balenia sme uplatnili diskontáciu vychádzajúcu z pomeru celkových nediskontovaných a diskontovaných nákladov na lieky. Táto zmena znižuje ICUR o 0,7-tisíc €/QALY.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý prepočítava výsledok cez makro. Prepočítanie výsledku trvá niekoľko sekúnd. Model obsahuje makrá, ktoré po zatvorení a opätovnom otvorení modelu skrývajú niektoré hárky, čo komplikuje kontrolu a úpravy modelu.

5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára podľa DR sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 16). TAL je v základnom scenári nákladovo efektívny voči TPC. ICUR je vo výške 182-tisíc €/QALY pri prahovej hodnote 200-tisíc €/QALY.

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára podľa DR

Výsledky	TAL	TPC
Roky života (nediskontované)		
QALY		
QALY		
Zníženie kvôli NÚ		
Spolu		
Náklady		
Lieky		
Podanie		
Zdravotný stav (vrátane úmrtia)		
Nežiaduce účinky		
Spolu		
Porovnanie		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR		181 982 €
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		199 758,60 €

*doplnené NIHO

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, ktoré ovplyvňovali celkový výsledok analýzy nákladovej efektívnosti. Model sme upravili. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Dĺžku horizontu sme upravili na 35 rokov.
- Rozdelenie použité pri extrapolovaní OS kriviek sme zmenili z loglogistického v oboch ramenách na exponenciálne v ramene TAL a lognormálne v ramene TPC.
- Rozdelenie použité pri extrapolovaní PFS kriviek sme zmenili z loglogistického na generalizované gama v oboch ramenách.
- Krivku TTD sme ohraničili krivkou PFS.
- Náklady na ixazomib sú upravené podľa MEA zmluvy.
- Zahrnuli sme vynechanie dávky v ramene TPC.
- Eróziu cien liekov sme odstránili.
- Korekciu na polovicu cyklu sme odstránili.

- Aktualizovali sme náklady na hospitalizácie (vrátane nákladov na zvládanie AE a nákladov spojených s úmrtím)
- Vo výpočte počtu liekoviek TAL sme zmenili rozdelenie hmotnosti pacientov z normálneho na lognormálne.
- Zahrnuli sme náklady na odpad pri liekoch v tabletovej forme.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu TAL dosahuje ICUR voči TPC na úrovni ■■■-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade. Podrobný výsledok analýzy nákladovej efektívnosti uvádzame v tabuľke (Tabuľka 17).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška úhrady v indikácii liečba pacientov s RRMM v 4. a vyššej línii za jedno balenie Talvey 1x3 mg ■■■ € a za jedno balenie Talvey 1x40 mg ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 452,50 € za 3mg balenie a 5 926,23 € za 40 mg balenie.

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

Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	TAL	TPC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■
Zníženie kvôli NÚ	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady		
Lieky	■■■	■■■
Podanie	■■■	■■■
Zdravotný stav (vrátane úmrtia)	■■■	■■■
Nežiaduce účinky	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Porovnanie		
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		■■■
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		199 758,60 €

*doplnené NIHO

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

5.4 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. 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 18: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada 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.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémnu mieru rizika, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto adekvátnu dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*) alebo iný spôsob zohľadnenia neistoty v zmluve o podmienkach úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR nemá k dispozícii výsledky RCT, a preto modeluje prínos na základe výsledkov jednoramennej štúdie a MAIC, čo výrazne zvyšuje neistotu. Štandardne by pre hodnotenie nákladovej efektívnosti boli použité dáta z RCT, ktoré sú v hierarchii dôkazov na vyššom mieste, aby sa zabezpečila čo najnižšia neistota. Pri posudzovaní nákladovej efektívnosti je porovnávanie účinnosti liečiv dôležitou súčasťou. Klinický dôkaz nižšej kvality neumožňuje s dostatočnou istotou odhadnúť rozdiel v účinnosti a tým je výrazne ovplyvnená aj neistota výsledku analýzy nákladovej efektívnosti.
- Štúdie s TPC použité v MAIC nezodpovedajú PICO, keďže zloženie TPC je v nich výrazne odlišné od TPC, ktoré DR použil ako komparátor na základe prieskumu. Nie je jasné, nakoľko dáta použité v MAIC zodpovedajú nášmu komparátoru, a preto považujeme neistotu pri odhade účinnosti za extrémnu.
- Modelovanie prínosu na základe nezrelých dát v OS spôsobuje neistotu. Pre hodnovernosť výslednej extrapolovanej krivky je zásadná kvalita použitých KM dát. Pri nezrelých dátach je zaznamenaný malý počet udalostí a tým sa znižuje aj hodnovernosť extrapolovanej krivky. Modelovaním na základe takýchto dát sa preto výrazne zvyšuje neistota výsledku analýzy.
- Neistota je spojená aj s použitými hodnotami utilít, ktoré sú vyššie než utility z iných hodnotení liečiv v indikácii MM v 1. línii, hoci sa jedná o 4. a vyššiu líniu liečby. To je v rozpore s predpokladom, že s počtom relapsov bude utilita klesať. Pri testovaní modelu sme zistili, že celkový výsledok je citlivý na zmenu týchto hodnôt.
- Pozitívna neistota vyplýva zo zvolených kriviek pri extrapolácii KM dát pre OS v NIHO nastavení. K zmene sme pristúpili z dôvodu voľby lepšej klinickej hodnovernosti a štatistického fitu preferovaných kriviek. Hoci NIHO nastavenie považujeme z klinického a štatistického hľadiska za najvhodnejšie, je zároveň najkonzervatívnejšou z predložených možností.

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 dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Talvey v tretí rok od kategorizácie 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. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasného počtu vhodných pacientov.

6.2 Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladá nasadzovanie pacientov rovnomerne od 09/2024. Nepredpokladá postupné zvyšovanie penetrácie. Model dopadu na rozpočet pracuje s 28-dňovým cyklom. Náklady na lieky vychádzajú z výpočtov v modeli nákladovej efektívnosti s použitím úhrady vo výške ■ € za 3 mg balenie a ■ € za 40 mg balenie. Miera zotrvania na liečbe je modelovaná pomocou krivky TTD použitej vo FEM. Rovnako ako v modeli nákladovej efektívnosti sú brané do úvahy dáta z kohorty A a je uvažované vynechanie dávok TAL na úrovni 5,6 %. Nahrádzanú liečbu predstavuje TPC v zložení 45 % režim Pd a 55 % režim IxaRd.

DR ako súčasť podania predložil prieskum uskutočnený k 31.8.2022 na 8 pracoviskách na Slovensku formou osobného rozhovoru a štruktúrovaných dotazníkov. Tieto pracoviská by podľa vyjadrenia DR mali zahŕňať 100 % pacientov s MM liečených na Slovensku. Výsledky prieskumu DR použil nasledujúcim spôsobom:

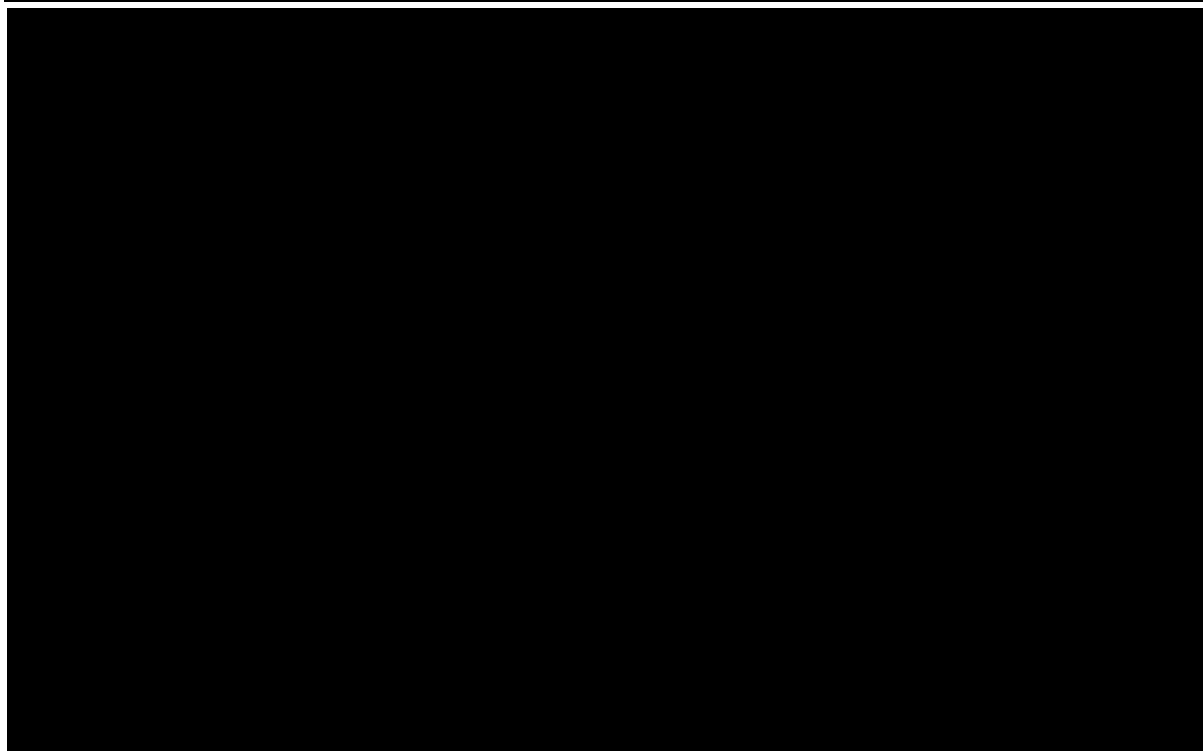
- DR v prieskume uvádza počet incidentných a prevalentných pacientov s MM v daný rok (vo všetkých líniiach) a počet prevalentných pacientov v 4. a vyššej línii.
- Z počtu pacientov v 4. a vyššej línii na základe odhadu odborníkov odvodzuje DR ročný počet pacientov vhodných na liečbu TAL. Výsledky prieskumu uvádzame v tabuľke (Tabuľka 19). Kritériá použité pri odhade vhodných pacientov zo všetkých v 4. a vyššej línii uvádzame na obrázku (Obrázok 26).
- Celkový podiel vhodných pacientov je podľa DR 39,4 % z počtu vo 4. a vyššej línii, ale nedodal podiely pre jednotlivé kritériá.
- Nie všetky kritériá sa pravdepodobne budú uplatňovať v klinickej praxi.
 - Dve z týchto kritérií (aspoň 3 predchádzajúce línie a progresia počas poslednej terapie) sú zahrnuté v IO a jedno (bez nekontrolovanej infekcie) v SPC.
 - Jedno z nich (ECOG skóre 0 – 1) sme odporúčali zahrnúť do IO (modifikovali sme na ECOG 0 - 2, nakoľko na základe inklúzy kritérií štúdie MonumenTAL-1 považujeme pacientov s ECOG 0 - 2 za populáciu, pre ktorú máme k dispozícii klinický dôkaz), ako je bližšie diskutované v časti 4.6.4.
 - Ďalšie tri kritériá boli v prieskume uplatnené nad rámec kritérií, ktoré budú používané v klinickej praxi.
- Počet vhodných pacientov zahrnutých v analýze dopadu na rozpočet môže byť nižší než počet vhodných pacientov v klinickej praxi. Keďže DR neuviedol podiely aplikované pre jednotlivé kritériá, nie je jasné, o koľko by bol počet zahrnutých pacientov vyšší, ak by sme ich neuplatnili. Počet vhodných pacientov je preto spojený s neistotou.

Tabuľka 19: Výsledky prieskumu na slovenských pracoviskách

Prevalentní pacienti k 08/2022 vo všetkých líniiach	1667
Incidentní pacienti za rok 2021	313
Pacienti v 4+L za rok 2021	127
Vhodní na TAL ročne	50

Zdroj:[15]

Obrázok 26: Kritériá uplatnené pri odhade počtu vhodných pacientov



Zdroj: [15]

Počet začínajúcich a celkový počet liečených pacientov v každom roku v scenári podľa DR uvádzame v tabuľke (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti začínajúci liečbu	19	50	50	50	50
Pacienti pokračujúci z predchádzajúceho obdobia	0	16	36	45	51
Spolu liečení	19	66	86	95	101

Zdroj: [15]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie. Reportované výsledky boli vypočítané s použitím úhrady za liek Talvey vo výške ■■■ € za 3 mg balenie a ■■■ € za 40 mg balenie, čo nezodpovedá požadovanej úhrade podľa FER.

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	19	50	50	50	50
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	16	36	45	51
náklady na Talvey	1 282 483 €	9 358 473 €	13 669 005 €	15 946 368 €	17 418 344 €
náklady na nahrádzanú liečbu (TPC)	209 270 €	1 121 265 €	1 325 251 €	1 395 523 €	1 432 633 €
Spolu čistý dopad	1 073 213 €	8 237 208 €	12 343 754 €	14 550 845 €	15 985 712 €

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

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

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	50	50	50
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	30	42
náklady na Talvey	6 332 084 €	12 383 889 €	15 201 524 €
náklady na nahrádzanú liečbu (TPC)			
Spolu čistý dopad			

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

6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Náklady

Neakceptujeme použité náklady, zapracovanie vynechania dávky a použitú TTD krivku. **Akceptujeme** metodiku výpočtu ukončovania liečby. **Akceptujeme** zloženie nahrádzanej liečby. Diskusiu uvádza v bodoch nižšie:

- Náklady na liek Ninlaro sme upravili v súlade s úpravami vykonanými v modeli nákladovej efektívnosti.
- Náklady na liek Talvey sme upravili v súlade s FER a základným scenárom DR v modeli nákladovej efektívnosti na 452,50 € za 3 mg balenie a 5 926,23 € za 40 mg balenie.
- V súlade s úpravou v modeli nákladovej efektívnosti sme zapracovali rovnakú mieru vynechania dávky aj v ramene komparátora.
- Upravili sme použitú TTD krivku v súlade s zmenou v modeli nákladovej efektivity (ohraničenie PFS).
- V modeli je zahrnutý výpočet počtu pacientov v každom cykle na základe TTD krivky, túto metodiku akceptujeme so zmenou TTD krivky diskutovanej vyššie

Počet pacientov

Akceptujeme s vysokou neistotou predpoklady o počte pacientov s MM v 4. a vyššej línii, o počte pacientov vhodných na TAL, o 100 %-nej penetrácii bez postupného nábehu a nezahrnutie incidentných pacientov.

Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR neuviedol podrobný postup použitý pri odhade počtu vhodných pacientov (podiely pre jednotlivé aplikované kritériá).
- Použité kritériá nie sú v súlade s kritériami, ktoré sa budú uplatňovať v klinickej praxi na základe IO a SPC. Populácia zahrnutá v analýze dopadu na rozpočet tak môže byť užšia než v skutočnosti.
- Nie sú k dispozícii spoľahlivé dáta o počte/podiele pacientov, ktorí sa dostanú do pokročilých línii liečby RRMM, ani dáta o počte pacientov, ktorí by splnili uvedené kritériá vhodnosti. Nie je preto možné overiť odhad vhodných pacientov.
- Údaje uvedené v prieskume sa zhodujú s informáciami, ktoré poskytli odborníci prostredníctvom svojich vstupov (40-60 pacientov ročne).
- 100 % penetráciu od prvého roku bez nábehu neakceptujeme. Jedná sa o približne 4 pacientov mesačne, ktorí progredujú do 4. a vyššej línie postupne a stávajú sa vhodnými na liečbu TAL. V týchto líniiach podľa vyjadrení odborníkov nie sú dostupné iné liečebné možnosti s lepším očakávaným účinkom, preto predpokladáme u lekárov aj pacientov vysokú motiváciu pre nasadenie TAL. Vzhľadom na obmedzený počet centier uvedených v IO očakávame vysokú informovanosť lekárov o novej liečebnej možnosti. Keďže sa jedná o liečbu v 4. a vyššej línii, pacienti môžu byť v relatívne vysokom veku a horšom stave s kumulovanou toxicitou z predchádzajúcich línii. Predpokladáme, že časť z nich môže ďalšiu liečbu odmietnuť z dôvodu vysokej toxicity alebo z dôvodov súvisiacich s logistikou. Penetráciu sme preto upravili na 90 %.
- Štandardne požadujeme, aby do modelu dopadu na rozpočet vstupovali samostatne v dvoch ramenách pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu a v budúcnosti vhodní na liečbu. V predloženom modeli sa uvažuje iba o pacientoch, ktorí budú postupne v budúcnosti vhodní na liečbu. Nastavenie akceptujeme vzhľadom na pokročilosť línie a s tým súvisiace očakávané prežívanie pacientov. Napriek tomu však uvedený nedostatok môže viesť k podhodnoteniu počtu pacientov na liečbe a tým zvyšuje neistotu v odhade.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri predpoklade, že s DR bude dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Talvey v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad TAL vo výške ■ mil. eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za veľkú a spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 23: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	17	45	45	45	45
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	14	32	40	45
náklady na TAL pri navrhovanej úhrade (452,50 € a 5 926,23 €)	1 143 792 €	8 328 305 €	12 175 441 €	14 213 636 €	15 532 799 €
náklady na TAL pri NIHO odporúčanej úhrade (■ € a ■ €)	■	■	■	■	■
náklady na TPC	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	45	45	45
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	27	37
náklady na TAL pri navrhovanej úhrade (452,50 € a 5 926,23 €)	5 636 616 €	11 026 960 €	13 546 626 €
náklady na TAL pri NIHO odporúčanej úhrade (■ € a ■ €)	■	■	■
náklady na TPC	■	■	■
Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej 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)

Bol preukázaný prínos TAL v ORR, PFS a OS voči TPC, kvalita klinického dôkazu je však spojená s extrémnou neistotou. Bolo zaznamenané mierne zlepšenie v kvalite života oproti východiskovému stavu, ale nie je k dispozícii porovnanie s komparátorom. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie TAL, ale údaje o bezpečnosti sú zatiaľ obmedzené. Liek Talvey je na európskej úrovni podmienene registrovaný a EMA očakáva výsledky z RCTs vrátane bezpečnosti predtým, než bude liek štandardne registrovaný. Pri generovaní dôkazov mohli byť prítomné etické prekážky v súvislosti s inklúznymi a exklúznymi kritériami štúdií (do štúdií neboli zaradení pacienti s ECOG skóre viac než 1 v prípade LocoMMotion a MoMMent a viac než 2 v prípade MonumentAL-1).

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník a odborníčky sa zhodujú, že na Slovensku je v 4. a najmä vo vyšších línách momentálne k dispozícii iba obmedzené spektrum liečob, ktoré sú v súlade s najnovšími odporúčaniami. Považujú rozšírenie liečebných možností RRMM za potrebné a očakávané. Vnímajú nenaplnenú medicínsku potrebu u týchto pacientov a na základe výsledkov štúdie očakávajú významný prínos liečby TAL. Taktiež upozorňujú na byrokratické prekážky, ktoré bránia podaniu najlepšej liečby. Niektoré kombinácie liečiv nie sú na Slovensku hrazené, hoci sú uvádzané v odporúčaní a existuje dôkaz o ich lepšom účinku. Pacienti na Slovensku sa liečia kombináciami, ktoré sú hrazené z VZP, ale sú z medicínskeho hľadiska suboptimálne. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania TAL na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012)

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

Podávanie TAL subkutánnou injekciou má prebiehať v zdravotníckom zariadení. Môže byť náročnejšie pre pacientov, ktorí majú problém s pravidelným dochádzaním do zdravotníckeho zariadenia v porovnaní s aktuálne používanými režimami v tabletovej forme.

7.2 Organizačné aspekty

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

TAL je podávaný v s.c. forme zdravotníckym pracovníkom. Pri zvyšovaní dávky v úvode liečby je potrebná hospitalizácia z dôvodu možného výskytu CRS alebo ICANS. V porovnaní s režimami Pd a IxaRd tak môže zvýšiť organizačnú záťaž. Vzhľadom na očakávané zlepšenie celkového prežívania očakávame aj zvýšenie organizačnej záťaže pri dlhodobom sledovaní pacientov. Pri dlhšom celkovom prežívaní pacienti vyžadujú sledovanie a liečbu po dlhšiu dobu, čo je potrebné zohľadniť pri plánovaní kapacít zdravotnej starostlivosti.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečbu TAL má indikovať onkológ alebo hematológ na pracovisku uvedenom v IO. Hrazenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3 Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie o pacientských očakávaniach ohľadne liečby TAL.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Na základe informácií získaných v priebehu hodnotenia nepredpokladáme, že existujú skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k dostupným terapiám. V IO sú vyhradené pracoviská, na ktorých bude možné indikovať liečbu TAL. Horšia geografická dostupnosť takéhoto centra pre pacienta môže spôsobiť nerovnosť v prístupe k liečbe TAL. Nemáme informácie o tom, že by liečbu TAL po indikovaní v centre mohol podávať spádový onkológ alebo hematológ. Zoznam vyhradených centier pre liečbu TAL je rozsiahlejší než u liečiv, ktoré sú súčasťou komparátora, preto predpokladáme že rovnosť v prístupe bude pri TAL lepšia než u týchto liečiv.

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie od pacientov ohľadne vplyvu technológie na prácu a každodenný život. Na základe prínosu v celkovej miere odpovede a dĺžke prežívania bez progresie očakávame pozitívny vplyv. Výskyt nežiadúcich udalostí bol počas liečby TAL vysoký, dá sa preto predpokladať negatívny dopad na každodenný život pacienta v období užívania liečby. Údaje o bezpečnosti sú zatiaľ obmedzené a očakáva sa ich doplnenie. Celkový vplyv liečby TAL na každodenný život je vzhľadom na uvedené nejasný.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia neboli zistené špecifické nároky v oblasti komunikácie medzi pacientom a jeho lekárom súvisiace s liečbou TAL. Vzhľadom na možné riziko výskytu CRS alebo ICANS je potrebné pacientov poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc pri príznakoch CRS alebo ICANS.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

TAL sa podáva dospelým pacientom. Nebola sledovaná bezpečnosť v tehotenstve a pri dojčení. TAL môže prechádzať cez placentu a do materského mlieka. Ženy vo fertilnom veku počas a 3 mesiace po liečbe TAL majú užívať účinnú antikoncepciu a nemajú dojčiť. TAL sa nemá podávať pacientom s aktívnou závažnou infekciou. Zvýšená pozornosť sa má venovať pacientom, ktorí prekonali CRS pri predchádzajúcich dávkach TAL alebo inej liečbe založenej na presmerovaní T-buniek. Z dôvodu možných neurologických AE majú byť pacienti poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov počas fázy postupného zvyšovania dávky, 48 hodín po ukončení fázy postupného zvyšovania dávky a v prípade nového nástupu akýchkoľvek neurologických príznakov, až kým príznaky neustúpia [13].

7.4 Právne aspekty

V priebehu hodnotenia neboli identifikované špecifické právne aspekty zaradenia lieku Talvey do ZKL.

Autori

Mgr. Katarína Colotková
Mgr. Nina Kráľovič
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Daniel Kozák, M.Sc.
Mgr. Filip Tomek
MUDr. Matej Palenčár

Prvou autorkou hodnotenia je KC. Časti 3, 4 a 7 viedla NIK. Časť 5 a 6 viedol LŠ. Konzultácie a kontrolu kvality zabezpečovali DK, FT a MP.

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	MUDr. Miriam Ladická
	Odborníčka B:	MUDr. Natália Štecová
	Odborník C:	MUDr. Alexander Wild, PhD.
	Odborníčka D:	Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.

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

Colotková K., Kráľovič N., Šeliga L., Tomek F., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo talkvetamab (Talvey) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom v 4. a ďalšej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 60; 2024; 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 patientskych 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] International Myeloma Foundation: What are MGUS, smouldering multiple myeloma, and active multiple myeloma?; použité v 01/2024; <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm>
- [2] NHS; Overview - Multiple myeloma; použité v 01/2024; <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/>
- [3] International Myeloma Foundation: Patient Handbook for the newly diagnosed; použité v 01/2024; <https://issuu.com/international-myeloma-foundation/docs/patient-handbook-en?fr=sM2MwYzQ2MzkwMTY>
- [4] EMA; Talquetamab orphan designation for treatment of multiple myeloma; použité v 01/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2486>
- [5] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Bringhen S, Gay F, Attal M, Passera R, Spencer A, Offidani M, Kumar S, Musto P, Lonial S, Petrucci MT, Orlowski RZ, Zamagni E, Morgan G, Dimopoulos MA, Durie BG, Anderson KC, Sonneveld P, San Miguel J, Cavo M, Rajkumar SV, Moreau P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
- [6] Amanda S. Bruno, Jenny L. Willson, Joanna M. Opalinska, Jeanenne J. Nelson, Orsolya E. Lunacsek, Dana R. Stafkey-Mailey & Joanne P. Willey (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma, Expert Review of Hematology, 13:9, 1017-1025, DOI: 10.1080/17474086.2020.1800451
- [7] Česká myelomová skupina: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2023; použité v 01/2024; <https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/2023-transfuze-hematologie-dnes.pdf>
- [8] Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17: e328-e346.
- [9] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022 Aug;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590. Epub 2022 May 23. PMID: 35560063; PMCID: PMC9387011.
- [10] Terpos, E. et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021; 20: e119-e130; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3)
- [11] 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/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2>
- [12] Kumar, S. K., Callander, N. S., Adekola, K., Anderson, L. D., Jr, Baljevic, M., Baz, R., Campagnaro, E., Castillo, J. J., Costello, C., D'Angelo, C., Devarakonda, S., Elsedawy, N., Garfall, A., Godby, K., Hillengass, J., Holmberg, L., Htut, M., Huff, C. A., Hultcrantz, M., Kang, Y., Larson, S., Lee, H. C., Liedtke, M., Martin, T., Omel, J., Robinson, T., Rosenberg, A., Sborov, D., Schroeder, M. A., Sherbenou, D., Suvannasankha, A., Valent, J., Varshavsky-Yanovsky, A. N., Kumar, R., & Snedeker, J. (2023). Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(12), 1281-1301. Retrieved Jan 29, 2024, from <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0061>
- [13] EMA; SPC lieku Talvey; použité v https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/talvey-epar-product-information_sk.pdf
- [14] EMA; Talvey - Authorisation details; použité v 03/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>
- [15] DR (Janssen). Farmako-ekonomický rozbor lieku Talvey a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 31172, 31173 – typ A1N – Talvey ; (talkvetamab). Použité v 01/2024; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31172>, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31173>; Plné znenie poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [16] MZSR; Zoznam kategorizovaných liekov; použité v 01/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>
- [17] EMA SPC lieku Ninlaro; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA; SPC lieku Revlimid; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_sk.pdf
- [19] ŠÚKL; SPC lieku Dexametazón Krka; použité v 01/2024; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00725961.pdf>

- [20] EMA; SPC lieku Imnovid; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/innovid-epar-product-information_sk.pdf
- [21] NCZI; Účet poistenca - humánne lieky hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR za rok 2022; použité v 01/2024; https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2022_ATC.xlsx
- [22] clinicaltrials.gov; štúdia MonumenTAL-1, fáza 1; použité v 01/2024;
- [23] clinicaltrials.gov; štúdia MonumenTAL-1, fáza 2; použité v 01/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634552>
- [24] Touzeau C, Schinke CD, Minnema MC, van de Donk N, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, et al. Pivotal Phase 2 MonumenTAL-1 Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Abstract presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. Previously presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual.
- [25] EMA; Talvey Assessment report; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [26] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [27] Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. Eur J Health Econ. 2013 Jun;14(3):507-14. doi: 10.1007/s10198-012-0395-6. Epub 2012 May 10. PMID: 22572968.
- [28] Kozak D., Stanak M.; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2A; 2022; Bratislava: NIHO.
- [29] Kozak D, Stanak M.; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2B; 2022; Bratislava: NIHO.
- [30] 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.
- [31] Centrum pre klasifikačný systém MZ SR: Základné sadzby pre rok 2024; použité v 04/2024; https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338
- [32] Centrum pre klasifikačný systém MZ SR; Katalóg paušálových prípadov pre rok 2024; použité v 04/2024; https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/KPP_2024_v1.2_zmeny?id=332
- [33] Brainard J, Burmaster DE. Bivariate distributions for height and weight of men and women in the United States. Risk Anal. 1992 Jun;12(2):267-75. doi: 10.1111/j.1539-6924.1992.tb00674.x. PMID: 1502374.
- [34] Hermanussen M, Danker-Hopfe H, Weber GW. Body weight and the shape of the natural distribution of weight, in very large samples of German, Austrian and Norwegian conscripts. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Oct;25(10):1550-3. doi: 10.1038/sj.ijo.0801715. PMID: 11673780.

9. Apendix

9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo talkvetamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho mnohopočetného myelómu v 4. a vyššej línii

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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, 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	Miriám Ladická
Názov organizácie	Národný onkologický ústav
Pracovná pozícia	Hematológ-onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. PFS, OS a bezpečnosť 2. Ako vyššie - zatiaľ nie sú výsledky priamych porovnávajúcich štúdií s inými liekmi - Je to liečebná modalita s novým mechanizmom účinku, preto je efektívny aj u pacientov po podaní doteraz na Slovensku dostupných liečebných modalít

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. V uvedenej indikácii v úvode cca 40 ročne, ak uvažujem o aplikácii lieku u pacientov v 4. a následnej línii (tých je veľa) 2. Efektivita bola dokumentovaná aj u pacientov s rizikovými vlastnosťami (HR cytogenetika, extramedulárna propagácia, ťažká predliečenosť...)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Aktuálne neexistujú iné indikácie, v budúcnosti predpokladám použitie liečiva v skrších inidkáciách, resp. kombináciách (podľa výsledkov klinických štúdií)
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. Považujete liečivo daratumumab (v monoterapii alebo v kombinovanom režime) za možnosť liečby v 4. línii u pacientov, ktorí už boli v predchádzajúcich líniiach daratumumabom liečení? 4. Vo všeobecnosti považujete za možné opakovať liečbu už raz podávaným liečivom? 5. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 6. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Najčastejšie cestou odborných ambulancií/oddelení (napr. neuroológia, traumatológia/ortopédia, nefrológia, interné), následne na doriešenie sú pacienti odoslaní na hematol/hematonokol. ambulanciu 2. Aktuálne neexistujú (je to liek s nových mechanizmom účinku) 3. Ak bol daratumumab podaný v 1. línii, ako časovo limitované podávanie (napr. pacienti vhodní na TKB, tj. 6 cyklov daratumumabu) je možná opakovaná liečba, predpokladám, že bude použitá v skoršej ako 4. línii 4. Áno, význam to má ak bola predtým liečba časovo ohraničená a v čase ukončenia neboli prejavy progresie ochorenia 5. Štandardné postupy vychádzajú zo spoločných odporúčaní Českej a Slovenskej myelomovej spoločnosti ako aj ESMO odp. z 2022. Samozrejme v reálnej klinickej praxi máme limity v rámci kategorizácie MZ 6. Áno
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Nie celkom rozumiem otázke. Ak ide o parenterálnu liečbu na NOÚ sa podáva v aplikárni, tabletová forma sa predpíše spravidla na recept a pacient ku užívaniu po ambulantnom vyšetrení doma.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Znova nie celkom rozumiem otázke. Pokiaľ sa pohybuje v rámci kategorizačných obmedzení, neexistuje taká skupina. Aktuálne je problém v 5. a následnej línii, kde nie je v SK žiaden liek na MM kategorizovaný
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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.	Nie, uvedená liečba nebude meniť moje liečebné rozhodnutia. Pokiaľ bude pacient vhodný na uvedenú liečbu, určite sa budem snažiť, aby ju dostal.

G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Vzhľadom na špecifické komplikácie, hlavne v úvode podávania liečiva, mala by sa podávať v centrách
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Sú uvedené nižšie •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Talkvetamab je liek s iným mechanizmom účinku v porovnaní s doteraz dostupnými liekmi • Je účinný aj u pacientov s nepriaznivým priebehom ochorenia, hoci je táto účinnosť v porovnaní s pacientami bez týchto rizikových faktorov nižšia (osobná skúsenosť) • Je účinný u ťažko predliečených pacientov (osobná skúsenosť) • Má špecifické spektrum nežiadúcich účinkov, obzvlášť v úvode liečby (osobná skúsenosť) ako je napr CRS, ICANS. (osobná skúsenosť) • Keďže použitie lieku sa bude zo začiatku týkať ťažko predliečených pacientov, očakávam vyšší výskyt infekčných komplikácií. Ich frekvencia môže byť nižšia pri profylaktickom podávaní antimikrobiálnej liečby, substitúcii imunoglobulínov pri ich poklese, mikrobiálnym skríningom (napr CMV reaktivácia), podávaním rast. Faktorov (G-CSF) pri leukopénii a hlavne adekvátnou edukáciou pacientov.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo talkvetamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho mnohopočetného myelómu v 4. a vyššej línii

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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i> , ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk .	
Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:	
• Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuádzajte 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	Natália Štecová
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Klinika hematológie a onkohematológie, Košice

Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Dobrá účinnosť a bezpečnosť liečby, pri ktorej dôjde k významnému zlepšeniu klinického stavu – ústupu prejavov ochorenia (bolesť, slabosť, teploty – príznaky sú u každého pacienta iné) a ku laboratórnemu zlepšeniu aspoň o 75 % - pokles celkových bielkovín, paraproteínu, voľných ľahkých reťazcov, hyperkalcémie, úprava anémie, leukopénie, stabilizácia osteolytických ložísk v kostiach, a pod. - príznaky sú u jednotlivých pacientov rozdielne. 2. Očakávania sa líšia podľa toho, o ktorý relaps sa jedná. ... v 1.línii liečby je významná odpoveď kompletná remisia, veľmi dobrá parciálna remisia a remisia bez progresie v trvaní aspoň tri roky. S počtom relapsov sa odpovede skracujú, v 4. a vyššej línii sa počítajú na mesiace, napr. 3-7 mesiacov 3. Podľa výsledkov klinických štúdií má dobrú účinnosť a bezpečnostný profil, vo vyššej ako 4.línii nie je u nás k dispozícii žiadna potenciálne účinná liečba, opakovanie už podávanej liečby je väčšinou s nedostatočným efektom, aj keď sa to podáva, pretože nie je iná možnosť.
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. Nedisponujem informáciami za Slovensko, za naše pracovisko v Košiciach cca do 10 pacientov ročne 2. Podskupiny pacientov, ktoré už absolvovali liečbu proteázomovým inhibítorom, imunomodulátorom a monoklonálnou protilátkou anti CD38 a sú na niektorú z týchto možností rezistentní, by mohli z bišpecifickej protilátky profitovať, pretože pre týchto pacientov nemáme dostatočne účinnú liečbu
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nie je používané
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?	1. Ochorenie je diagnostikované v rámci vyšetrovania rôznych patologických nálezov v krvnom obraze alebo vo vnútornom prostredí. Najčastejšie v rámci zlyhávania obličiek, anémie nejasného pôvodu, alebo pri patologickej fraktúre kostí, pri lokalizovaných bolestiach kostry – najmä v oblasti hrudnej, alebo drierkovej chrbtice. Menej často ako náhodný nález zvýšených bielkovín pri preventívnej prehliadke. 2. V 4. línii je k dispozícii:

3. Považujete liečivo daratumumab (v monoterapii alebo v kombinovanom režime) za možnosť liečby v 4. línii u pacientov, ktorí už boli v predchádzajúcich líniiach daratumumabom liečení? 4. Vo všeobecnosti považujete za možné opakovať liečbu už raz podávaným liečivom? 5. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 6. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	- daratumumab monoterapia – nedostatočná liečba - ixazomib + lenalidomid + dexametazon – má vysoký výskyt hematologickej a nehematologickej toxicity - pomalidomid+ dexametazon – v praxi nepreukázal dostatočnú účinnosť v pokročilých líniiach - lenalidomid + bortezomib + dexametazon – opakovanie liečby so slabšou účinnosťou, navyše bortezomib nie je možné opakovať, pretože väčšina pacientov ho má v 1.-2. línii a rozvinie pri ňom polyneuropatiu rôzneho stupňa, čo neumožňuje jeho opätovné podávanie - bendamustin – je na výnimku MZ používaný v neskorších relapsoch pre absenciu iných možností, ale nie je v žiadnych svetových ani európskych odporúčaniach na liečbu MM V 5. línii už v SR nie je k dispozícii žiadna účinná liečba 3. Ak bol liečený daratumumabom v monoterapii, potom kombinovaná liečba daratumumabu s lenalidomidom a dexametazonom, alebo bortezomibom a dexametazonom môže byť efektívna, pre vzájomné potencovanie rôznych mechanizmov účinku. Existujú aj iné – účinnejšie kombinácie, ale na Slovensku nie sú hrazené. 4. Ak bol efekt liečby dobrý, nebola rezistencia na daný liek, tzn. že nedošlo ku zlyhaniu liečby, alebo sa neprejavila tzn. neakceptovateľná toxicita, a liečivo bolo podávané v limitovanom počte kúr, je možné liečbu opakovať, ale v inej kombinácii, ako prvýkrát. Nemožno však očakávať takú účinnosť ako pôvodne, pretože pri každom relapse narastá pool rezistentných malígnych buniek a je potrebná účinnejšia liečba, s iným mechanizmom účinku. 5. Existujú, sú spojené česko- slovenské, publikované ako Supplementum 2 v „Transfúze a hematologie dnes“, ročník 29/2023, obsahujú dodatky o špecifikách – obmedzeniach liečby na Slovensku 6. Možnosti sú obmedzené/žiadne, málo účinné, len daratumumab v monoterapii, opakovanie už predtým podávaných liekov : bortezomib +/- cyklofosamid + dexametazon, bendamustin + dexametazon
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liek administrujú lekári s atestáciou v odbore Hematológia a transfuziológia alebo Onkológia v ambulanciách vyššie menovaných centier. Niektoré už staršie lieky (najmä bortezomib) môžu predpisovať aj atestovaní lekári v spáde, väčšinou na odporúčanie, alebo po konzultácii z Centra.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Existujú skupiny pacientov, ktoré kvôli logistickým problémom nemajú dobrý prístup k niektorým terapiám: karfilzomib – 2x týždenne infúzia v „Centre“ Daratumumab - 1x týždenne infúzia iv. alebo s.c. v „Centre“
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické	Bišpecifické protilátky predstavujú nový typ liečby, ktorý na Slovensku chýba, najmä pre pacientov s RRMM, u ktorých boli vyčerpané iné dostupné možnosti liečby. Aj keď je plánovaný do 4. a vyššej línie, z doterajších skúseností vyplýva, že nielen nové, ale akékoľvek lieky sú účinnejšie v skorších líniiach. Jeho implementácia umožní vylepšiť výsledky liečby – dosiahnuť a predĺžiť remisiu bez ďalšej progresie ochorenia, zlepšiť kvalitu života pacientov a v neposlednom rade predĺžiť ich prežívanie.

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.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	V úvode liečby by mala liečba prebiehať v centrách, vzhľadom na spektrum možných nežiadúcich účinkov. Ak liečba prebieha úspešne a bez komplikácií, mohli by liečbu neskôr predpisovať atestovaní hematológovia/onkológovia v okresných a iných ambulanciách v mieste bydliska pacienta, ak majú podmienky personálne, priestorové, legislatívne na podávanie tejto liečby, čo ale vo väčšine okresov a ich nemocniciach a ambulanciách nie je zabezpečené.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Jednoznačná medicínska potreba na Slovensku - je potrebné rozšíriť liekové armamentárium pre pacientov s RRMM o bišpecifickú protilátku • Prežívanie pacientov sa účinnými terapiami dramaticky zlepšilo, ochorenie napriek tomu má tendenciu viackrát relabovať, preto je potrebná účinná liečba aj vo vyšších líniiach na dosiahnutie, resp. predĺženie prežívania bez ďalšej progresie ochorenia • bišpecifické protilátky by mohli byť dobrou alternatívou pre pacientov v 4. a vyššej línii, kde už nie sú k dispozícii iné – lepšie možnosti liečby a od opakovania predchádzajúcich terapií nemôžeme očakávať dostatočný prínos • opakovaniej tej istej liečby významne klesá účinnosť, ale hlavným problémom je kumulovanie toxicity, ktoré vedie až ku nemožnosti pokračovania v liečbe •	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka C

Liečivo talkvetamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho mnohopočetného myelómu v 4. a vyššej línii

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 <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neužívajte 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	MUDr. Alexander Wild, PhD.
Názov organizácie	Hematologické oddelenie, FNŠP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica
Pracovná pozícia	Lekár – primár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. Dĺžka celkového prežívania (OS), dĺžka prežívania bez progresie (PFS), toxicita liečby, kvalita života, dĺžku odpovede môže predpovedať dosiahnutá hĺbka odpovede na liečbu – negativita MRD (merateľná/minimálna reziduálna choroba) 4. Dlhšie PFS a hlbšie liečebné odpovede ako sa dosahuje v súčasných štandardoch v liečbe dostupnej na Slovensku pri akceptovateľnej toxicite (a kvalite života). 5. Vo štvrtej línii na Slovensku po použití proteazómového inhibítora, imunomodulačnej látky lenalidomidu, daratumumabu prichádza do úvahy len pomalidomid s mediánom PFS 3,6 mesiaca vs. PFS talquetamabu 7,5-11,9 mesiaca.
A0023 3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	3. Ročne je novodiagnostikovaných cca 300 pacientov. Podľa dát z RMG registra (2022) k liečbe v 4. línii sa dostane 13%, v 5. línii 5,7%, v 6. línii 2,4%, t.j. do 60 osôb ročne. 4. Nevhodná skupina nie je dobre definovateľná. Individuálne môže byť nevhodná ak riziká vedľajších účinkov (napr. infekcií) budú predstavovať vyššie riziko ako nepoužitie (tejto) terapie.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Doteraz používané len v registrovaných indikáciách (nehradené z verejného zdravotného poistenia)
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 7. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 8. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 9. Považujete liečivo daratumumab (v monoterapii alebo v kombinovanom režime) za možnosť liečby v 4. línii u pacientov,	7. Pacient po minimálne troch líniiach liečby je v starostlivosti hematológa. 8. Pomalidomid-dexametazon 9. T.č. sa používa Daratumumab v monoterapii alebo v kombinovanom režime v 3. línii liečby. Po jeho zlyhaní sa v 4. línii daratumumab znovu nepoužije. V prípade kombinovaného režimu s daratumumabom v 1. línii je predpoklad dosiahnutia 4. línii až po rokoch. V prípade

ktorí už boli v predchádzajúcich líniiach daratumumabom liečení? 10. Vo všeobecnosti považujete za možné opakovať liečbu už raz podávaným liečivom? 11. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 12. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	nedostupnosti účinnejších režimov obsahujúcich dovtedy nepoužité lieky možno zvážiť použiť znovu daratumumab, ale účinnosť bude očakávateľne nižšia. 10. Teoreticky, ak nie sú dostupné dovtedy nepoužité lieky, je možné použiť aj predtým účinné lieky, ale účinnosť bude očakávateľne nižšia ako predtým. V prípade anamnézy rezistencie nebýva opätovné použitie lieku v ďalších líniiach účinné. 11. Štandardné postupy MZSR nie sú vytvorené. Existujú Odporúčania Českej myelómovej skupiny, Slovenskej myelómovej skupiny a Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti z jesene 2023: Diagnostika a liečba mnohopočetného myelomu 2024, Transfúzie a hematologie dnes, ročník 29 2023 Supplementum 2. Sú dostupné na www.myeloma.cz. 12. Neexistuje štandardne odporúčaná liečba. Možno použiť CAR-T liečbu, belantamab mafotidín, žiadny z týchto postupov ale t.č. nie je pre slovenských pacientov dostupný. Pre malú časť pacientov s t(11;14) možno použiť venetoclax v prípade súhlasu zdravotnej poisťovne (indikácia nie je registrovaná).
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liečba sa podáva ambulantne. Pri postupnom zvyšovaní dávky na začiatku liečby je možná aj potreba hospitalizácie na odsledovanie event. závažnej toxicity u pacientov bez rýchlej dostupnosti k hematológovi so znalosťou a dostupnosťou možností riešenia syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) a neurotoxicity asociovanej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS).
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti, ktorí vyžadujú hospitalizáciu z nejakého dôvodu (fraktúry, nedostupnosť adekvátnej RHB ambulantne, nastavenie analgetickej liečby, novovzniknutá renálna insuficiencia): - daratumumab je pripočítateľná položka DRG, ale max.cena zodpovedá maximálne 1 amp a 1800mg pre s.c. podanie - pomalidomid, ixazomib nie sú pripočítateľnými položkami DRG.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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.	Hodnotené liečivo preukázalo účinnosť (lepšie PFS ako dostupné liečivá) pri akceptovateľnej tolerancii. Jeho nedostupnosť predstavuje obmedzenie poskytovania zdravotnej starostlivosti.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ a klinický onkológ v registrovanej indikácii.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Podľa pravidiel úhrady z verejného zdravotného poistenia existuje možnosť podania liekov v suboptimálnych (nie v optimálnych a pritom registrovaných) kombináciách (s už generickými liekmi): napr. chýba možnosť použiť - o daratumumab-lenalidomid-dexametazon (DRD) v 1. línii, hoci je dokázané oveľa dlhšie prežitie bez progresie oproti ostatným režimom,

	○ DRD aj v ďalších líniiach, ○ pomalidomid v kombinácii s dexametazonom a bortezomibom ○ karfilzomib v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom, s lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom u pacientov, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu (nielen u pacientov po autológnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek v 2. línii) ○ ixazomib v kombinácii s lenalidomidom a dexametazonom v 2. línii nielen u pacientov s vysokorizikovými genetickými aberáciami ale u všetkých • Absentuje vytvorenie pravidiel odborníkmi a platcami zdravotnej starostlivosti spolu s relevantnými štátnymi úradmi, ktoré umožnia optimálne využitie finančných prostriedkov podľa medicíny založenej na dôkazoch (vrátane výsledkov z reálnej praxe): napr. použitie pomalidomidu po rezistencii na lenalidomid, použitie daratumumabu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazonom (namiesto v súčasnosti používaných kombinácií s inferiorným PFS), použitie liekov v skorších líniiach a v účinnejších kombináciách (v porovnaní s použitím len v kombinácii s kortikosteroidom neskôr)
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Bišpecifické protilátky (vrátane posudzovaného talkvetamabu) budú prínosom v liečbe pacientov s relapsovaným a refraktérnym myelómom. V 4. a v ďalších líniiach už nie sú dostupné porovnateľné liečebné možnosti. • Pravidlá liečby mnohopočetného myelómu z verejného zdravotného poistenia sú suboptimálne z hľadiska účinnosti a pri dostupnosti generického bortezomibu a lenalidomidu aj z hľadiska ekonomického.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky D

Liečivo talkvetamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho mnohopočetného myelómu v 4. a vyššej línii

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neužívajte 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	Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.
Názov organizácie	Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK, SZU a UNB Bratislava
Pracovná pozícia	Lekár – docent
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 7. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 8. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 9. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	6. Dĺžka prežívania bez progresie (PFS), dosiahnutá hĺbka liečebnej odpovede – MRD (minimálna reziduálna choroba) negativita, kvalita života, toxicita liečby 7. Lepšie PFS a hlbšie liečebné odpovede ako sa dosahuje v súčasných štandardoch v liečbe na SK. 8. Pacienti na SK majú v štvrtej liečbenej a vyššej línii obmedzené liečebné možnosti, nakoľko si v rámci predchádzajúcich línii absolvovali liečbu monoklonálnou protilátkou, inhibítorom proteazómu a imunomodulačným liekom, na ktoré sú zároveň refraktérni. Opakovanie lieku s rovnakým mechanizmom účinku neprináša klinický benefit a vedie iba ku kumulácii predchádzajúcej toxicity. Liečba bišpecifickými protilátkami teda predstavuje nový mechanizmus účinku, s ktorým sa pacient s myelómom vo svojej liečbe ešte nestretol a preto sa očakáva liečebný benefit. V súčasnosti najčastejšie používaným liekom v 4.a vyššej línii je režim Pd, ktorý má v rámci registračnej štúdie mPFS 3,6 mes, oproti hodnotenému lieku talquetamab (podávaný á 2 týždne) je to niekoľko násobne viac – mPFS 14,2 mes.
A0023 5. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 6. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	5. Ročne je v SR diagnostikovaných cca 300 nových pacientov, do liečby v 4.a vyššej línii sa dostáva cca 20% pacientov, čo predstavuje približne 60 pacientov ročne. Samozrejme nie každý pacient je vhodný vo vyšších líniiach na liečbu bišpecifickými protilátkami (zlý performance status), odhadovaný počet v SR predstavuje 40-50 pacientov ročne. 6. Prístup ku každému pacientovi je individuálny – vek, komorbidity, možnosti a skúsenosti pracoviska, preferencie pacienta, dostupné možnosti v krajine. Na liečbu bišpecifickými protilátkami sú vhodní pac. s ECOG 0-2, bez závažných komorbidít – tzv. fit a intermediate pacienti. Nie sú vhodný frail pacienti (ECOG 3-4).

A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Liečba bišpecifickými protilátkami je uvedená v SPC lieku. V súčasnosti nie je známa indikácia off-label.
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 13. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 14. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 15. Považujete liečivo daratumumab (v monoterapii alebo v kombinovanom režime) za možnosť liečby v 4. línii u pacientov, ktorí už boli v predchádzajúcich líniiach daratumumabom liečení? 16. Vo všeobecnosti považujete za možné opakovať liečbu už raz podávaným liečivom? 17. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 18. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	13. Lekár 1.kontaktu (všeobecný lekár, nefrológ, reumatológ, ortopéd...) odošle pac. k rajónnemu hematológovi, ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta do centra. 14. V rámci 4.líniovej liečby je kategorizovaný: DVD režim, Pd režim, IRd režim, CVD, VD, Rd, Alkeran. V rámci 5. a vyššej línii sú možnosti sú dostupné iba paliatívne prístupy, bez inovatívnej molekuly: CVD, Vd, Rd, Alkeran. V praxi v rámci 3.líniovej liečby dominuje DVD režim a v rámci 4.líniovej liečby Pd režim. 15. Ak chceme vychádzať z EHA-ESMO guidelines, aktuálne vieme adekvátne podľa nich liečiť pac. iba monoterapiou daratumumabom alebo DVD režimom. Keďže v súčasnosti sú pacienti daratumumabom v kombinácii liečení v rámci 1.líniovej liečby, táto liečba nepredstavuje benefit pre pacienta vo vyšších líniiach. Navyše u časti pacientov, ktorí neboli daratumumabom liečení v 1.líniovej liečbe, si ju absolujú v rámci 3.líniovej liečby (väčšina). Takže v 4.línii dominuje Pd režim. 16. Liečbu je možné opakovať v prípade, že pacient relabuje bez liečby (ktorú chceme opakovať, pretože ak relabuje počas nej – je refraktérny) a v predchádzajúcich líniiach mala táto liečba hlbokú liečebnú odpoveď a dlhé PFS, prípadne je možné ju zopakovať ak nie sú už dostupné iné alternatívne lieky. 17. V roku 2023 boli publikované guidelines CMG a SMG, v časopise Transfúzie a Hematologie dnes. 18. V súčasnosti sa nepoužíva ešte liečba talquetamabom a neviem sa vyjadriť k liečbe nasledujúcej po nej. V súčasnosti sú však EMA registrované 3 bišpecifické protilátky, ktoré majú iný cieľový antigén na nádorovej bunky, preto po relapse talquetamabom je možné použiť liečbu elranatamabom alebo CAR-T bunky (ktoré ale nie sú v SR kategorizované).
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Talquetamab – firma Janssen Komparátorom Talquetamabu v 4.línii (DVD režim, Pd režim, IRd režim, CVD, VD, Rd, Alkeran), v 5.a vyššej línii (CVD, Vd, Rd, Alkeran) Liečba je plne ambulantná, avšak prvé 2 dávky sa podávajú na lôžkovom oddelení pre odsledovanie nožnej toxicity.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V SR nie sú pacienti v ≥ 4 .línii liečení podľa aktuálnych EHA-ESMO guidelines z r.2021, je možná iba liečba daratumumabom, ktorá je však insuficientná, keďže pacienti ju mali v predchádzajúcich líniiach liečby a nemôžeme od tejto liečby už očakávať liečebný benefit. Podobne ani liečba Pd s mPFS 3.6 mes nie je efektívna z klinického pohľadu.

F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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.	V Európe sa liečba myelómu riadi p. EHA-ESMO guidelines (Dimopoulos et al., Annals of Oncology 2021), event. Odporúčania Českej a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2023. Je potrebné implementovať do liečby bišpecifické protilátky, keďže pacienti v ≥4.línii majú limitované možnosti liečby v SR.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ v transplantáčnom centre – ktorý má s liečivom najväčšie skúsenosti, má najviac odliečených pacientov NOÚ Klenová, KHaT UNB Bratislava, KHaT Martin, HaTO Banská Bystrica, KHaT Košice)
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Nízka akceptovateľnosť názorov odborníkov platcami zdravotnej starostlivosti spolu s relevantnými štátnymi úradmi
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Nakoľko pacienti vo vyšších líniiach sú predliečení monoklonálnou protilátkou, inhibítorom proteazómu a imunomodulačnou látkou, na ktoré sú väčšinou refraktérni, je potrebné zaviesť do liečby molekulu s novým mechanizmom účinku, ktorými sú práve bišpecifické protilátky. Bišpecifické protilátky (vrátane posudzovaného talkvetamabu) budú prínosom v liečbe pacientov s relabovaným a refraktérnym myelómom. V 4. a v ďalších líniiach už nie sú dostupné porovnateľné liečebné možnosti. - Je potrebné do budúcnosti využívať generických náhrad liekov – tlak na znižovanie ceny, čo vie ušetriť liečebné náklady, ktoré možno presunúť do inovácií, aby mali pacienti dostupnú liečbu na Európskej úrovni.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva talkvetamab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 20.2.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 27.2.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť porovnanie účinnosti a bezpečnosti TAL voči režimu DaraVd a Dara v monoterapii	DR nepredložil požadované porovnanie. Podľa názoru DR režimy DaraVd a Dara nie sú komparátormi z nasledujúcich dôvodov: Podľa IO lieku Talvey sú pacienti preliečení Dara a liečbu Dara v 4. a vyššej línii preto už nie je možné hradiť. Neexistujú relevantné dôkazy o účinnosti Dara pri opakovanom nasadení u týchto pacientov. DR má vedomosť, že takáto liečba nebola na Slovensku žiadnemu pacientovi uhradená.	Odpoveď akceptujeme. Uvedené argumenty nepovažujeme za dostatočné, aby bolo možné vylúčiť takéto použitie Dara, na základe vyjadrení odborníkov sme však usúdili, že DaraVd a Dara v monoterapii nie sú preferované režimy v 4. a vyššej línii a ich prípadné zastúpenie by pravdepodobne bolo nízke.

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia Dátum poslania: 5.4.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 22.4.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť samostatné porovnanie účinnosti TAL s komparátorom IxaRd a Pd.	DR predložil post-hoc analýzu výsledkov účinnosti režimov IxaRd a Pd v štúdiách LocoMMotion a MoMMent za účelom preukázania vhodnosti predpokladu rovnakej účinnosti týchto režimov a účinnosti celého TPC.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Výsledky analýzy nepreukazujú jednoznačne podobnú účinnosť a externá validita je naďalej spojená s extrémnou neistotou.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 30.1.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 7.2.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Predložiť podrobný popis a kompletne výsledky štúdií LocoMMotion a MoMMent.	DR predložil report k štúdiám.	Odpoveď akceptujeme.
Predložiť podrobný popis a výsledky použitého MAIC.	DR predložil report k MAIC.	Odpoveď akceptujeme.
Predložiť výsledky štúdie MonumenTAL-1 z najnovšieho zberu dát.	DR predložil najnovší report k štúdiu.	Odpoveď akceptujeme.