

Liečivo karfilzomib (Kyprolis) v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v druhej línii, ktorí majú štandardné cytogenetické riziko

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

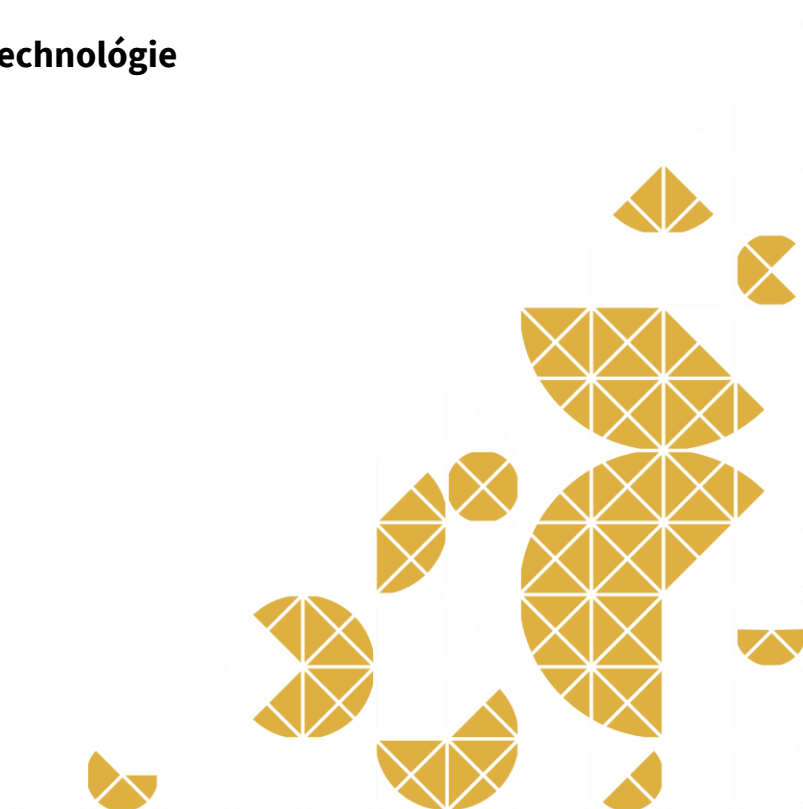
Číslo žiadosti:
34567, 34638

ATC skupina:
L01XG02

ŠÚKL kód:
0831C, 0832C

Publikované dňa:
26.06.2025

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: ZHL126

Obsah

Obsah	3
Použité skratky.....	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda.....	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	15
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	18
3.5. Registrácia technológie (A0020)	19
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	19
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	19
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	20
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	20
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	22
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	22
4.2. Výsledky účinnosti.....	22
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	25
4.4. Výsledky bezpečnosti	25
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	28
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007).....	29
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	30
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	30
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	31
7.1. Etická analýza.....	31
7.2. Organizačné aspekty.....	32
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	32
7.4. Právne aspekty	32
8. Zdroje	34
9. Apendix.....	36
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	36
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	36

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Dávkovanie liečiv v liečebnej kombinácii KRd	18
Tabuľka 3: Odhad DR o zastúpení jednotlivých liečebných režimov v klinickej praxi na základe panelu odborníkov z roku 2024.....	20
Tabuľka 4: Analýza podskupín v ukazovateli OS.....	23
Tabuľka 5: Analýza podskupín v ukazovateli PFS	24

Obrázky

Obrázok 1: Liečba MM v druhej línii podľa EHA-ESMO postupov z roku 2021	17
Obrázok 2: Tretia alebo neskoršia línia liečby MM podľa odporúčaní EHA-ESMO z roku 2021	17
Obrázok 3: Celkové prežívanie v štúdii ASPIRE v ITT populácii	23
Obrázok 4: PFS v štúdii ASPIRE v ITT populácii	24
Obrázok 5: Kvalita života spojená so zdravím hodnotená dotazníkom QLQ-C30 v štúdii ASPIRE	25
Obrázok 6. AEs u pacientov štúdii ASPIRE	26

Použité skratky

AEs	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
ASCT	Autológa transplantácia kmeňových buniek, z angl. Autologous Stem Cell Transplantation
C	Cyklofosamid
CT	Počítačová tomografia, z angl. Computed Tomography
CTd	Cyklofosamid + talidomid + dexametazón
CUA	Analýza prínosov a nákladov, z angl. Cost-utility Analysis
d	Dexametazón
Dara	Daratumumab
DaraKd	Daratumumab + karfilzomib + dexametazón
DaraRd	Daratumumab + lenalidomid + dexametazón
DCO	Ukončenie zberu dát, z angl. Data Cut-off
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group
EHA	Európska hematologická asociácia, z angl. The European Hematology Association
EloRd	Elotuzumab + lenalidomid + dexametazón
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny, z angl. Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERG	Externá hodnotiaca skupina, z angl. External Report Group
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
FEM	Farmako-ekonomický model
HR	Pomer rizík, z angl. Hazard Ratio
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravím, z angl. Health Related Quality of Life
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. 'Incremental Cost-Utility Ratio
Ig-M	Imunoglobulín M
IMWG	Medzinárodná pracovná skupina pre myelóm, z angl. International Myeloma Working Group
IO	Indikačné obmedzenie
IsKd	Isatuximab + karfilzomib + dexametazón
ITT	Pacienti, ktorých bol úmysle liečiť, z angl. Intention to Treat
IxaRd/Ird	Ixazomib + lenalidomid + dexametazón
K	Karfilzomib + lenalidomid + dexametazón
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + dexametazón
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady lieku, z angl. Managed Entry Agreement
MGUS	Monoklonálna gamapatia nejasného významu, z angl. Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
MM	Mnopočetný myelóm
MRD	Minimálna reziduálna choroba, z angl. Minimal Residual Disease
MRI	Magnetická rezonancia, z angl. Magnetic Resonance Imaging
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
NCNN	z angl. National Comprehensive Cancer Network

NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
NK	Prirodzený zabíjači, z angl. Natural Killer
OR	Pomer šancí, z angl. Odds Ratio
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
p.o.	Perorálna forma
PCd	Pomalidomid + cyklofosfamid + dexametazón
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PFS	Prežívanie bez progresie, z angl. Progression-free Survival
PomVd	Pomalidomid + bortezomib + dexametazón
R	Lenalidomid
R	Lenalidomid
RCd	Lenalidomid + cyklofosfamid + dexametazón
RCT	Randomizované kontrolované štúdie, z angl. Randomized Controlled Trials
Rd	Lenalidomid + dexametazón
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. Serious Adverse Events
Sd	Selinexor + dexametazón
SMM	Tlejúci mnohopočetný myelóm, z angl. Smoldering Multiple Myeloma
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristic
SVd	Selinexor + bortezomib + dexametazón
V	Bortezomib
VCd	Bortezomib + cyklofosfamid + dexametazón
Vd	Bortezomib + dexametazón
VenVd	Venetoclax + bortezomib + dexametazón
VMP	Bortezomib + melfalán + prednizón
VRd	Bortezomib + lenalidomid + dexametazón
VTd	Bortezomib + talidomid + dexametazón
VTd-PACE	Bortezomib + talidomid + dexametazón + platínový derivát + doxorubicín + cyklofosfamid + etopozid
VZP	Verejné zdravotné poistenie
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 zmenu indikačného obmedzenia (IO) lieku Kyprolis na indikáciu liečby v druhej línii dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom (MM), ktorí majú štandardné cytogenetické riziko definované neprítomnosťou niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16). Držiteľ registrácie (DR) nepredložil nové dôkazy pre zmenu IO, nepreukázal klinický prínos a ani po vyzvaní nepredložil analýzu nákladovej efektívnosti pre relevantnú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo celkovú patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Mnohopočetný myelóm (MM) je zriedkavé a nevyliciteľné nádorové ochorenie krvi charakterizované nadmerným množením a nesprávnou funkciou zhubných plazmatických buniek v kostnej dreni a nadprodukcii monoklonálneho imunoglobulínu (Ig-M, M-proteínu). Postupne sa u pacientov môžu vyvinúť príznaky (známe ako CRAB kritériá) ako pretrvávajúca bolesť kostí (najmä chrbta, rebier a bokov); chudokrvnosť (anémia); vysoké hladiny vápnika v krvi (hyperkalcémia); strata hmotnosti; hyperviskozita krvi (krv je abnormálne hustá a lepkavá) či nedostatočná funkcia obličiek. Na prognózu pacienta s MM negatívne vplyva nevhodnosť na autológnu (darcom je sám pacient) transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), vyšší vek, horší výkonnostný stav a vysoké sérové hodnoty vápnika. MM vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a má výrazný dopad na osobný, pracovný a spoločenský život pacienta.
- Hodnotená populácia:
 - pacienti, ktorí nie sú zahrnutí v súčasnom znení IO lieku Kyprolis a zmenou IO, by mohli byť indikovaní na liečbu. Hodnotená patientska populácia sú teda pacienti bez predchádzajúcej ASCT, bez predchádzajúcej liečby bortezomibom ale zároveň liečení v druhej línii a so štandardným cytogenetickým rizikom.
- Celková požadovaná populácia:
 - pacienti, ktorí sú po navrhovanej zmene definovaní novým znením IO. Patientska populácia, pre ktorú je požadovaná indikácia, teda pacienti liečení v druhej línii liečby so štandardným cytogenetickým rizikom. Časť pacientov v požadovanej indikácii má liečbu podľa súčasného znenia IO lieku Kyprolis hradenú (pacienti s MM liečení v druhej línii liečby, ktorí už podstúpili a nie sú vhodní na opakovanú ASCT, nie sú vhodní na liečbu bortezomibom, preukázali progresiu ochorenia a majú štandardné cytogenetické riziko).
- Hodnotený liečebný režim:
 - **KRd** = karfilzomib + lenalidomid + dexametazón
- Komparátorom je režim:
 - **Rd** = lenalidomid + dexametazón

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Kombinácia liečiv KRd preukázala v randomizovanej, otvorenej klinickej štúdii fázy 3 ASPIRE prínos voči režimu Rd v populácii bez zohľadnenia predchádzajúcej liečby, línie liečby, histórie ASCT a cytogenetického rizika (populácia, ktorú bol úmysel liečiť, ITT populácia z angl. Intention to Treat).

Režim KRd, vzhľadom na nedodané výsledky, nepreukázal prínos u hodnotenej patientskej populácie.

Režim KRd, vzhľadom na nedodané výsledky, nepreukázal prínos u celkovej požadovanej patientskej populácie.

Režim KRd v štúdii ASPIRE nepreukázal prínos v celkovom prežívaní (z angl. Overall Survival, OS) voči režimu Rd u subpopulácie pacientov bez predchádzajúcej ASCT, bez predchádzajúcej liečby založenej na bortezomibe

a u pacientov liečených v druhej línii. DR nedodal komparatívne výsledky OS pre subpopuláciu pacientov so štandardným cytogenetickým rizikom.

Režim KRd v štúdiu ASPIRE preukázal prínos v prežívaní bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS) u subpopulácie pacientov so štandardným cytogenetickým rizikom a u subpopulácie pacientov liečených v druhej línii, na hranici štatistickej významnosti je prínos u subpopulácie pacientov bez predchádzajúcej ASCT a subpopulácie bez predchádzajúcej liečby založenej na bortezomibe.

- **DR nepredložil výsledky OS pre hodnotenú patientsku populáciu ani pre celkovú požadovanú patientsku populáciu.**

Medián **OS bol v populácii ITT v ramene KRd 48,3 mesiaca a v ramene Rd 40,4 mesiaca**, pomer rizík (z angl. Hazard ratio, **HR**) = **0,794** (95 % CI 0,667 – 0,945; $p = 0,0045$). Režim KRd štatisticky signifikantne predĺžil OS voči režimu Rd a podľa autorov publikácie je tento prínos klinicky relevantný.

Režim KRd nepreukázal prínos v OS voči režimu Rd v **subpopulácii pacientov:**

- liečených v druhej línii, pričom medián OS bol v ramene KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p = \text{■■■}$);
- bez predchádzajúcej ASCT, pričom medián OS bol pre KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p = \text{■■■}$);
- bez predchádzajúcej liečby bortezomibom, pričom medián OS bol pre KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p = \text{■■■}$).
- výsledky pre OS pre subpopuláciu so štandardným cytogenetickým rizikom DR nepredložil.

- **DR nepredložil výsledky PFS pre hodnotenú patientsku populáciu ani pre celkovú požadovanú patientsku populáciu.**

Medián **PFS bol v ITT populácii v ramene KRd 26,1 mesiaca a v ramene Rd 16,6 mesiaca, HR = 0,659** (95 % CI 0,553 – 0,784; $p < 0,001$). Režim KRd štatisticky signifikantne predĺžil PFS voči režimu Rd a podľa autorov publikácie je tento prínos klinicky relevantný.

Režim KRd preukázal štatisticky signifikantný prínos v PFS voči režimu Rd v **subpopulácii pacientov:**

- liečených v druhej línii, pričom medián PFS bol v ramene KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p = \text{■■■}$).
- so štandardným cytogenetickým rizikom, pričom medián PFS bol v ramene KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p \leq \text{■■■}$).

Režim KRd preukázal prínos na hranici štatistickej významnosti v PFS voči režimu Rd v **subpopulácii pacientov:**

- bez predchádzajúcej ASCT, pričom medián PFS bol pre KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p = \text{■■■}$);
- bez predchádzajúcej liečby bortezomibom, pričom medián PFS bol pre KRd ■■■ mesiaca a v ramene Rd ■■■ mesiaca, HR = ■■■ (95 % CI ■■■; $p = \text{■■■}$).

- **Celkové zlepšenie kvality života spojené so zdravým (GHS/QoL)** o ≥ 15 bodov v celkovej populácii ITT bolo podľa dotazníka EORT-QLQ-C30 dosiahnuté u 17,7 % pacientov v ramene KRd a u 10,6 % pacientov v ramene Rd po 18 cykloch, hodnota OR 1,81 (95 % CI 1,20 – 2,73; $p < 0,01$). Klinicky významné zlepšenie, definované ako zlepšenie o 5 bodov na základe dotazníka EORT-QLQ-C30 bolo dosiahnuté po 12 cykloch (rozdiel 5,6 bodu) ale nebolo dosiahnuté po 18 cykloch (rozdiel 4,8 bodu).
- **Z hľadiska bezpečnosti** neboli medzi ramenami významné rozdiely. Nežiaduce udalosti (AEs) ≥ 3 stupňa sa vyskytli u 83,7 % pacientov v ramene KRd u 80,7 % pacientov ramene Rd a závažné nežiaduce udalosti (SAEs) sa vyskytli u 59,7 % a 53,7 % pacientov. K ukončeniu liečby v dôsledku AEs došlo ramene KRd u 15,3 % pacientov a v ramene s Rd u 17,7 % pacientov. V oboch ramenách došlo k úmrtiu v dôsledku AEs u 6,9 % pacientov, pričom z celkových 14 úmrtí spojených s liečbou bolo 6 v ramene KRd a 8 v ramene s Rd.
- **Limitáciou štúdie ASPIRE** je z hľadiska internej validity otvorený dizajn. Významnou limitáciou z hľadiska externej validity je nedostupnosť dát pre patientsku populáciu, pre ktorú DR požaduje

rozšírenie indikácie (pacienti bez predchádzajúcej ASCT, bez predchádzajúcej liečby bortezomibom) ani pre celkovú populáciu, pre ktorú je požadovaná indikácia, teda pacienti liečení v druhej línii so štandardným cytogenetickým rizikom.

Pacienti v klinickej štúdii ASPIRE mohli byť liečení karfilzomibom do progresie ochorenia, maximálne však 18 liečebných cyklov, čo nebolo v navrhovanom IO zohľadnené.

DR v navrhovanom IO požaduje úhradu lieku Kyprolis bez špecifikácie liečebnej kombinácie. Túto zmenu považujeme na základe predložených dôkazov (teda výhradne pre liečebnú kombináciu KRd) za neadekvátnu a neodôvodnenú.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

DR nepredložil akceptovateľnú analýzu nákladovej efektívnosti režimu KRd pre relevantnú hodnotenú patientsku populáciu alebo celkovú požadovanú patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.

Neakceptujeme predložený základný scenár farmako-ekonomického modelu (FEM) s modelovaním účinnosti na základe dát z registra RMG (register monoklonálnych gamapatií) pre nerelevantnú patientsku populáciu liečenú v druhej línii s predchádzajúcou bortezomibovou liečbou, so zmiešaným cytogenetickým rizikom a históriou ASCT.

- DR v analýze pre slovenské podanie použil výsledky z registra RMG pre Rd, na ktoré naviazal cez adjustované HR zo štúdie ASPIRE rameno intervencie KRd. Tento postup neakceptujeme, nakoľko porovnáva účinnosť na odlišných patientskych populáciách. V prípade dostupného priameho porovnania zo štúdie fázy 3 nevidíme na takýto postup dôvod. MZ SR tento postup namietlo už počas konania ID 22796 a preferovalo použitie výhradne výsledkov zo štúdie ASPIRE.

Neakceptujeme alternatívny FEM s modelovaním klinickej účinnosti na základe nerelevantnej patientskej populácie z klinickej štúdie ASPIRE s dátami pacientov liečených v 2. línii po predchádzajúcom bortezomibovom režime. DR ani po výzve nedodal FEM upravený pre relevantnú hodnotenú patientsku populáciu alebo celkovú požadovanú patientsku populáciu.

- DR predložil rovnaké klinické dôkazy aj FEM, na základe ktorých už bolo rozhodnuté o zaradení lieku Kyprolis medzi kategorizované lieky s aktuálne platným IO. Pri predložení rovnakých dôkazov bol liek kategorizovaný v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s MM v druhej línii, ktorí už podstúpili a nie sú vhodní na opakovanú ASCT, nie sú vhodní na liečbu bortezomibom, preukázali progresiu ochorenia a majú štandardné cytogenetické riziko definované neprítomnosťou niektorých z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16).

Poznámka

- Kritériá 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	28.06.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.06.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	29.03.2025 - 25.04.2025 (28.03.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 25.04.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	26.06.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	303 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	336 dní

¹ Zákomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

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-10²: C90.0 Populácia podľa EMA³ - Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom, s lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu mnohopočetného myelómu, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: - Hradená liečba sa môže indikovať v druhej línii liečby u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí majú štandardné cytogenetické riziko definované neprítomnosťou niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16). - Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta (Karnofského skóre 100- 60% alebo ECOG 0-2) a neprítomnosť pridružených rizík (infarkt myokardu za posledných 6 mesiacov, srdcové zlyhanie stupňa NYHA 3 alebo 4, chronické ochorenie obličiek stupňa ≥ 4, nekontrolovateľná hypertenzia pri kombinovanej antihypertenzívnej liečbe). - Hradená liečba sa môže indikovať v: Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin. - Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
	Intervencia (z angl. Intervention)
	Komparátor (z angl. Control)
	Ukazovatele (z angl. Outcomes)
	Klinická účinnosť
	KRd (karfilzomib + lenalidomid + dexametazón + dexametazón) Rd (lenalidomid + dexametazón) Mortalita OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) Morbidita

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

	PFS (z angl. Progression-Free Survival; prežívanie do progresie) 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) - 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
Etické, organizačné, sociálnopacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

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.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia NIHO č. 41; L152.
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 10.03.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 24.03.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k 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.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

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.

Vysvetlenie k 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 prispôsobiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu platiť 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 neohroží 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?
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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]

Mnohopočetný myelóm (MM) (dg. C90 podľa MKCH-10) je zriedkavé a nevyliciteľné hematologické nádorové ochorenie charakterizované nadmernou proliferáciou malígnych plazmatických buniek v kostnej dreni a nadprodukcii monoklonálneho imunoglobulínu (Ig-M). Následkom nadmernej produkcie môže dochádzať k hromadeniu malígnych plazmatických buniek v kostiach, v krvi a orgánoch, čo môže viesť k zvýšeniu chorobnosti a prípadnej smrti v dôsledku zníženia odolnosti voči infekciám. MM je výrazne heterogénne ochorenie s variabilným klinickým priebehom. Prispieva k tomu heterogenita na genetickej úrovni vo forme mutácií a genetických translokácií a tiež v klonálnej a bunkovej diferenciácii. Medzi komplikácie vyžadujúce liečbu patria zvýšené hladiny vápnika (hyperkalcémia), obličková nedostatočnosť a anémia. Charakteristické sprievodné symptómy zahŕňajú únavu, bolesť kostí, opakujúce sa alebo pretrvávajúce infekcie a hyperviskozitu krvi.

Z pohľadu prítomnosti symptómov rozlišujeme MM na tlejúci (pôv. asymptomatický) MM (z angl. Smouldering Multiple Myeloma, SMM) a aktívny. SMM je ochorenie plazmatických buniek bez prítomnosti orgánového poškodenia a pozitívnych biomarkerov malignity. Vysokorizikový SMM je v podstate skorý aktívny myelóm definovaný pravdepodobnosťou 50 % (podľa novších kritérií 70 – 80 %) progresie na aktívny MM.

Závažnosť a symptómy [1, 2]

V skorých štádiách môže byť priebeh MM asymptomatický, k diagnostike často dochádza pri náhodnom vyšetrení krvi alebo moču. Postupne sa u pacientov môžu vyvinúť symptómy (známe ako CRAB kritériá) ako pretrvávajúca bolesť kostí (najmä chrbta, rebier a bokov), anémia, vysoké hladiny vápnika v krvi, strata hmotnosti, hyperviskozita či nedostatočná funkcia obličiek. MM je komplikované ochorenie s orgánovou dysfunkciou: hyperkalcémia, obličková nedostatočnosť, anémia a kostná deštrukcia.

MM je nevyliciteľné ochorenie a liečebný proces má často viaceré epizódy remisie a relapsu, nakoľko dochádza k postupnej odolnosti ochorenia na liečbu v dôsledku prítomnosti rezistentných plazmatických buniek v kostnej dreni vo forme MRD (z angl. Minimal Residual Disease). Každá následná remisia má kratšie trvanie ako predchádzajúca a pacienti umierajú na samotné ochorenie alebo na pridružené komplikácie liečby. Súčasná liečba MM sa zameriava

na spomalenie progresie, dosiahnutie remisie ochorenia, dosiahnutie MRD negativity alebo kontrolu symptómov a zlepšenie kvality života pacientov.

Vstup pacientov:

Podľa vstupu patientskej organizácie SmyS k hodnoteniu L152 [1] ochorenie MM výrazne ovplyvňuje život pacientov. Ochorenie je spojené s výraznou bolesťou chrbta a kostí. MM je tiež spojený s permanentnou únavou, častým výskytom infekčných ochorení a významným úbytkom hmotnosti.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Mnohí pacienti sú dlho bez prejavov ochorenia a diagnóza sa často odhalí pri náhodnom vyšetrení krvi alebo röntgenovom vyšetrení indikovanom z iného dôvodu [3]. Na diagnózu MM je nutné myslieť u osôb s neočakávanou či novou bolesťou v krížovej oblasti, ktorá spontánne neustupuje, ak pozorujeme znižovanie telesnej výšky a pri ďalších prejavoch osteoporózy. Detailné skúmanie a postup pri stanovení diagnózy pacientov s podozrením na monoklonálnu gamapatiu nejasného významu (z angl. Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, MGUS) alebo tlejúcim MM je nevyhnutné na ich odlíšenie od MM [4].

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

Kritéria diagnostiky aktívneho MM podľa IMWG [5, 6]:

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

Originálne CRAB kritériá pre diagnózu MM

- Dôkaz orgánového poškodenia, ktoré môže byť pripísané prítomnej poruche proliferácie plazmatických buniek (CRAB kritériá), predovšetkým:
 - hyperkalcémia - vápnik v sére vyšší o > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) ako horná hranica normy alebo celkovo > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl),
 - porucha funkcie obličiek - klírens kreatinínu < 40 ml/min alebo sérový kreatinín > 177 μmol/l (> 2 mg/dl),
 - anémia - hodnota hemoglobínu > 20 g/l pod najnižšou hranicou normy alebo celková hodnota hemoglobínu < 100 g/l
 - kostné lézie - ≥ 1 osteolytických lézií na skeletálnej rádiografii, počítačovej tomografii (z angl. Computed Tomography, CT) alebo pozitronovou emisnou tomografiou (PET)/CT. Ak má kostná dreň < 10 % klonálnych plazmatických buniek, na odlíšenie od solitárneho plazmocytómu s minimálnym postihnutím drene je potrebná viac ako jedna kostná lézia;

Nové diagnostické kritériá:

- Prítomnosť aspoň jedného biomarkeru malignity, alebo myelóm-definujúcich udalostí:
 - 60 % a viac klonálnych plazmatických buniek pri vyšetrení kostnej drene,
 - FLC 100 alebo viac, za predpokladu, že absolútna hladina zapojeného ľahkého reťazca je aspoň 100 mg/l,
 - 1 alebo viac lézií vo veľkosti aspoň 5mm pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (z angl. Magnetic Resonance Imaging, MRI).

Odporúčané kritériá diagnostiky MM pre slovenskú klinickú prax vychádzajú z kritérií IMWG [7].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Európske odporúčania EHA-ESMO [1, 2, 8]

Podľa postupov Európskej hematologickej asociácie (z angl. The European Hematology Association, EHA) a Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) je pre

novodiagnostikovaných pacientov s MM zásadné posúdenie vhodnosti na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT). Spôsobilosť pacientov podstúpiť ASCT sa hodnotí na základe kombinácie rôznych faktorov - veku, výkonnostného stavu, komorbidít, krehkosti a zdravotného postihnutia. Samotná transplantácia neznamená vyliečenie ochorenia, avšak poskytuje pacientovi oveľa lepšiu prognózu a predlžuje celkové prežívanie pacienta v porovnaní so štandardnou farmakologickou liečbou.

Následná liečba v druhej línii po relapse je závislá od liečby v prvej línii a prípadnej odpovede/straty odpovede na lenalidomid alebo bortezomib. Odporúčania EHA-ESMO v druhej línii MM sú na obrázku (Obrázok 1).

Obrázok 1: Liečba MM v druhej línii podľa EHA-ESMO postupov z roku 2021

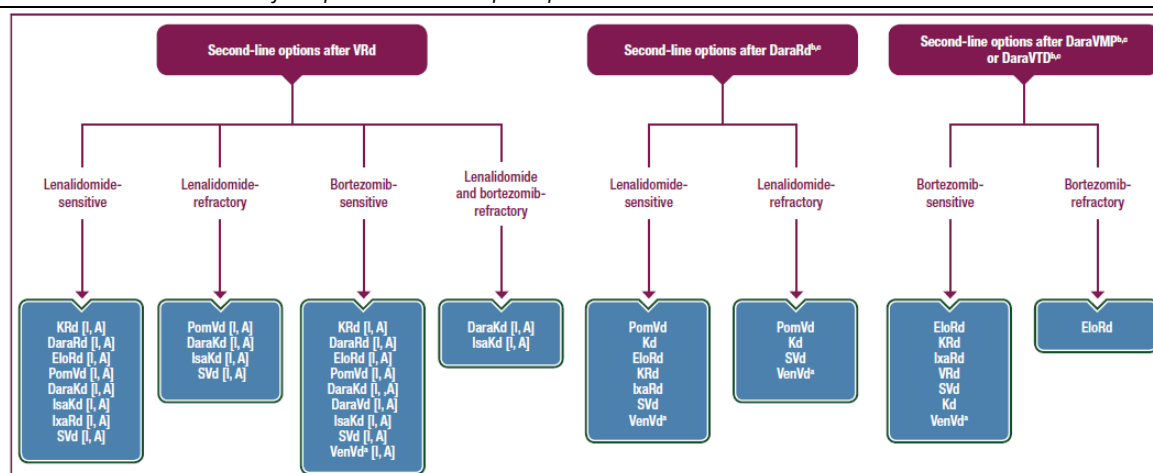


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.
The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):
• second-line options after VRd first-line treatment
• 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: [8]

Tretia a následná liečba je taktiež závislá na odpovedi/strate odpovede na lenalidomid alebo bortezomib (Obrázok 2).

Obrázok 2: Tretia alebo neskoršia línia liečby MM podľa odporúčaní EHA-ESMO z roku 2021

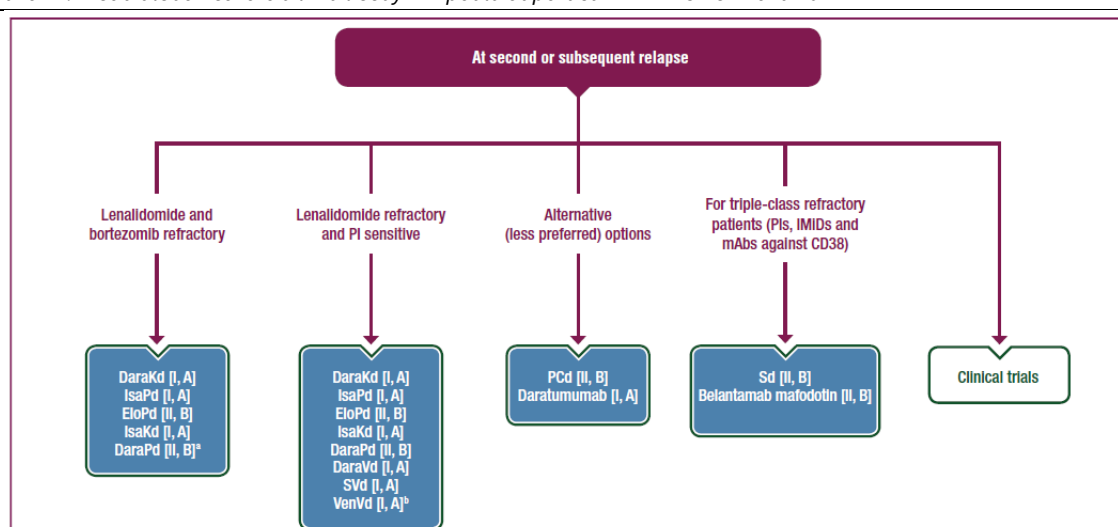


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.
Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; 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: [8]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Režim KRd

Režim pozostáva z liečiva karfilzomib (liek Kyprolis) v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom.

Karfilzomib (K) je proteazómový inhibítor, ktorý sa ireverzibilne viaže na 20S podjednotku proteazómu 26S. Vykazuje malú až žiadnu aktivitu proti iným druhom proteáz. Karfilzomib má mať antiproliferatívnu a proapoptickú aktivitu v hematologických nádoroch. Karfilzomib sa podáva intravenóznou (i.v.) infúziou podľa odporúčaného dávkovania v kombinácii KRd uvedenom v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). Liečba liekom Kyprolis v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom trvajúca dlhšie ako 18 cyklov sa má zakladať na individuálnom zhodnotení prínosu a rizika liečby, pretože údaje o tolerovateľnosti a toxicite karfilzomibu nad rámec 18 cyklov sú obmedzené [9]. Dávkovanie použité DR je v súlade s dávkovaním uvedenom v Súhrne charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) Kyprolis [9, 10].

Lenalidomid (R) by mal inhibovať proliferáciu a potenciováť apoptózu určitých hematopoetických nádorových buniek, zlepšovať imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (z angl. Natural Killer, NK) a zvyšovať ich počet. Má mať priame cytotoxické a imunomodulačné účinky a proerytropoetické vlastnosti. Lenalidomid by mal inhibovať angiogézu, tvorbu mikrociev a produkciu prozápalových cytokínov [11]. Lenalidomid sa užíva perorálne (p.o.) v kombinácii KRd podľa odporúčaného dávkovania uvedenom v SPC lieku Kyprolis, ktoré je v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). Dávkovanie uvedené vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) je v súlade s SPC [9, 10].

Dexametazón (d) je glukokortikoid s protizápalovým, bolesť tlmiacim a protialergickým účinkom, v tele by mal vplývať na rôzne proteíny regulujúce bunkovú smrť, čím má podporiť liečbu MM. Môže tiež slúžiť na prevenciu a liečbu nevoľnosti a vracania vyvolaného chemoterapiou [12]. Dexametazón sa užíva p.o. v kombinácii. Odporúčané dávkovanie dexametazónu v kombinácii KRd podľa odporúčaného dávkovania uvedenom v SPC lieku Kyprolis je v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). Dávkovanie uvedené vo FER je v súlade s SPC [9, 10].

Tabuľka 2: Dávkovanie liečiv v liečebnej kombinácii KRd

	1. cyklus										
	1. týždeň			2. týždeň			3. týždeň			4. týždeň	
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazón (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denne									-	-
	2. – 12. cyklus										
	1. týždeň	2. týždeň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametazón (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denne									-	-
	13. cyklus a ďalšie										
	1. týždeň	2. týždeň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
	1. deň	2. deň	3. – 7. deň	8. deň	9. deň	10. – 14. deň	15. deň	16. deň	17. – 21. deň	22. deň	23. – 28. deň
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametazón (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg denne									-	-

Zdroj: [9]

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Kyprolis bol registrovaný na európskej úrovni v 11/2015. Jeho použitie v kombinácii KRd u pacientov s MM odporučil v 09/2015 Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) [13].

Kyprolis má v indikácii na liečbu MM orphan dezináciu v EMA od 06/2008 pod číslom EU/3/08/548 [14]. Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced Therapy Medicinal Products) [15].

Súčasná indikácia lieku Kyprolis podľa SPC [9]:

„Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom, s lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu mnohopočetného myelómu, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu (pozri časť 5.1).“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Lieky Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok plv ifo 1x10 mg (liek.inj.skl.) a Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok plv ifo 1x30 mg (liek.inj.skl.) sú v súčasnosti kategorizované na liečbu MM v indikácii:

„Hradená liečba karfilzomibom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom sa môže indikovať v druhej línii liečby u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí už podstúpili a nie sú vhodní na opakovanú transplantáciu vlastných kmeňových buniek (ASCT), nie sú vhodní na liečbu bortezomibom, preukázali progresiu ochorenia a majú štandardné cytogenetické riziko definované neprítomnosťou niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16).“

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta (Karnofského skóre 100- 60% alebo ECOG 0-2) a neprítomnosť pridružených rizík (infarkt myokardu za posledných 6 mesiacov, srdcové zlyhanie stupňa NYHA 3 alebo 4, chronické ochorenie obličiek stupňa ≥ 4 , nekontrolovateľná hypertenzia pri kombinovanej antihypertenzívnej liečbe).

Podmienkou hradenia liečby je posúdenie vhodnosti liečby u novodiagnostikovaných pacientov na pracoviskách vykonávajúcich transplantácie.

Hradená liečba sa môže indikovať v: Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava,

Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

V tejto indikácii má DR s MZ SR uzavretú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. Managed Entry Agreement) [REDACTED].

V súčasnosti prebieha žiadosť o kategorizovanie lieku Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom (DaraKd) na liečbu pacientov s MM v tretej a štvrtej línii (ID 35883, ID 35884) [16] v ktorej bolo vydané hodnotenie NIHO (Hodnotenie L161) [17].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) za balenie lieku Kyprolis 10 mg prášok na infúzny roztok plv ifo 1x10 mg (liek.inj.skl.) 118,07 € a za balenie lieku Kyprolis 30 mg prášok na infúzny roztok plv ifo 1x30 mg

(liek.inj.skl.) na 353,55 €. Požadované úhrady sú vyššie než maximálne úhrady ZP uvedené v ZKL k 01/2025 [18] z dôvodu zmeny DPH. Aktuálne maximálne úhrady ZP sú 112,70 € za 10 mg balenie (doplatok pacienta 58,17 €) a 337,48 € za 30 mg balenie (doplatok pacienta 165,89 €). Za relevantné v tomto hodnotení považujeme úhrady podľa aktuálneho ZKL 06/2025 [19].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v druhej línii liečby u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí majú štandardné cytogenetické riziko definované neprítomnosťou niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16).

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta (Karnofského skóre 100- 60% alebo ECOG 0-2) a neprítomnosť pridružených rizík (infarkt myokardu za posledných 6 mesiacov, srdcové zlyhanie stupňa NYHA 3 alebo 4, chronické ochorenie obličiek stupňa ≥ 4 , nekontrolovateľná hypertenzia pri kombinovanej antihypertenzívnej liečbe).

Hradená liečba sa môže indikovať v: Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Navrhované IO je širšie ako indikácia podľa SPC, nakoľko nešpecifikuje liečebné kombinácie, v ktorých môže byť liek indikovaný.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za komparátor režim Rd (lenalidomid + dexametazón).

Režim Rd má podľa odhadu DR na základe panelu odborníkov z roku 2024 významné zastúpenie predovšetkým u pacientov s predchádzajúcou ASCT (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Odhad DR o zastúpení jednotlivých liečebných režimov v klinickej praxi na základe panelu odborníkov z roku 2024

2L liečby	2024	
	ASCT v 1. línii	Bez ASCT v 1. línii
KRd		
IRd		
VRd		
Kd		
Rd		
VTd + VTd PACE		
VCd		
VMP		
CTd		
RCd		
Spolu		

Vysvetlivky: VRd – bortezomib + lenalidomid + dexametazón, Kd – karfilzomib + dexametazón, VTd – bortezomib + talidomid + dexametazón, VTD PACE – bortezomib + talidomid + dexametazón + platinový derivát + doxorubicín + cyklofosfamid + etopozid, VCd – bortezomib + cyklofosfamid + dexametazón, VMP – bortezomib + melfalán + prednizón, CTd – cyklofosfamid + talidomid + dexametazón, RCd – lenalidomid + cyklofosfamid + dexametazón

Zdroj: Odpoveď DR na výzvu na opravu č. 1

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme režimy VMP, VCd, Vd, IRd a RCd.

Režimy VMP a VcD nepovažujeme za relevantné komparátory, nakoľko nemajú relevantné zastúpenie v klinickej praxi a nie sú odporúčané medzinárodnými alebo národnými postupmi. DR sme v rámci výzvy na opravu č. 1 vyzvali na dodanie porovnania režimu KRd s bortezomibovými režimami VMP (bortezomib + melafalán + prednizón) a VcD (bortezomib + cyklofosamid + dexametazón). Porovnanie sme žiadali, nakoľko podľa vstupu odborníčky pre hodnotenie liečiva daratumumab v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (DaraRd) (NIHO hodnotenie č. 41) [1] majú tieto režimy relevantné zastúpenie (po 15 %) v druhej línii liečby pacientov s MM, ktorí v prvej línii liečby absolvovali ASCT. V odpovedi na výzvu DR argumentoval, že režimy VcD a VMP sú odporúčané hlavne v prvej línii liečby MM a najmä ak nie sú dostupné režimy založené na daratumumabe a/alebo lenalidomide. Podľa DR tieto režimy predstavujú zastaralý prístup, ktorý nie je odporúčaný medzinárodnými postupmi ako ESMO a NCCN a tiež nie sú súčasťou indikácie podľa SPC bortezomibu (použitie v režime „off-label“). DR sa tiež odvolal na nižšiu účinnosť bortezomibových režimov v porovnaní s modernými tripletovými režimami. DR uznal, že si je vedomý použitia bortezomibových režimov v klinickej praxi, ktoré sa podľa neho znížilo v dôsledku kategorizácie liečebných režimov v prvej línii liečby. Podľa odhadov DR, ktoré vyvodil zo záveru panelu odborníkov z roku 2024 majú bortezomibové režimy v druhej línii liečby pacientov po absolvovaní ASCT ■■■ % zastúpenie. Podľa Metodické príručky MZ SR [20] sa pri zastúpení potenciálneho komparátora 10 – 20 % prihliada na medzinárodné a národné odporúčania. Nakoľko tieto režimy nie sú súčasťou medzinárodných alebo národných odporúčaní, podiel ■■■ % v klinickej praxi nie je postačujúci a režimy VMP a VcD nepovažujeme za relevantné komparátory pre potreby hodnotenia.

Režim Vd nepovažujeme za komparátor, nakoľko populáciu liečenú týmto režimom nepovažujeme za zhodnú s požadovanou indikáciou. Predpokladáme, že režimom Vd sú liečení pacienti s komorbiditami, nevhodní na intenzívnejšie tripletové režimy.

Režim IRd nepovažujeme za komparátor, nakoľko podľa platného IO liečiva ixazomib musia mať pacienti potvrdenú vysokorizikóvu cytogenetiku definovanú prítomnosťou niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16).

Režim RCd nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko nie je odporúčaný medzinárodnými alebo národnými postupmi a nie je jednoznačné jeho zastúpenie v klinickej praxi. V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR dodal prieskum, podľa ktorého by mal mať režim RCd v druhej línii zastúpenie ■■■ % u pacientov po ASCT a ■■■ % u pacientov bez ASCT v 1. línii. DR sme kontaktovali emailom pre vyjadrenie sa, prečo vzhľadom na zastúpenie, nepovažuje režim RCd za relevantný komparátor. DR v odpovedi argumentoval, že hoci sa režim RCd môže používať v niektorých klinických situáciách, nie je uznávaný ako štandardná liečba v žiadnych významných medzinárodných klinických odporúčaniach (ESMO, NCCN ani IMWG). Podľa DR je používanie RCd na Slovensku potrebné vnímať v kontexte obmedzeného prístupu k inovatívnym liekom v liečbe MM predovšetkým v 2. línii, alebo v kontexte paliatívnej starostlivosti, čo nezodpovedá štandardnej, odporúčanej liečbe pre väčšinu pacientov v tejto indikácii. Podľa vyjadrenia DR je možné vnímať režim RCd ako deriváciu alebo augmentáciu zavedeného režimu Rd, avšak bez preukázaného klinického benefitu. Akceptujeme, že režim RCd nie je považovaný za relevantný komparátor vzhľadom na to, že nie je odporúčaný v medzinárodných ani národných postupoch, nie je špecifikovaný v SPC lieku lenalidomid, neidentifikovali sme ho v iných dostupných prieskumoch používaných režimov v klinickej praxi liečby MM a nebolo možné overiť jeho zastúpenie v praxi. Zároveň nepredpokladáme významne odlišnú účinnosť ani náklady v porovnaní s režimom Rd, okrem možnej horšej toxicity. Predpoklad, že režim RCd nie je považovaný za komparátor však považujeme za spojený s neistotou.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

DR predložil výsledky štúdie ASPIRE (NCT01080391), ktorými v žiadosti dokazuje účinnosť kombinácie KRd voči režimu Rd. Štúdia ASPIRE bola randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 u pacientov ≥ 18 rokov s relapovaným MM. Pacienti museli byť liečení aspoň jedným, ale nie viac ako tromi liečebnými režimami na MM. Pacienti boli randomizovaní do ramena s KRd ($n = 396$) alebo ramena s Rd ($n = 396$) na základe hladín $\beta 2$ -mikroglobulínu ($< 2,5$ mg na liter vs. $\geq 2,5$ mg na liter), predchádzajúcej liečby bortezomibom (nie vs. áno) a predchádzajúcej liečby lenalidomidom (nie vs. áno). Na základe protokolu štúdie ASPIRE bol karfilzomib podávaný pacientom maximálne 18 liečebných cyklov (s trvaním 28 dní), po ktorých bola liečba karfilzomibom zastavená a pacienti naďalej užívali len kombináciu Rd. Štúdia je v súčasnosti ukončená [21].

Čas analýzy dát [22, 23]

Prežívanie bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS) – pre vyhodnotenie PFS (primárny cieľ štúdie) bola analýza dát (z angl. Data Cut-Off, DCO) vykonaná k 06/2014, pri mediáne sledovania 32,3 mesiaca (rameno KRd) a 31,5 mesiaca (rameno Rd). Následne bolo PFS vyhodnotené aj s DCO k 04/2017 pri mediáne sledovania 48,8 mesiaca (rameno KRd) a 48,0 mesiaca (rameno Rd).

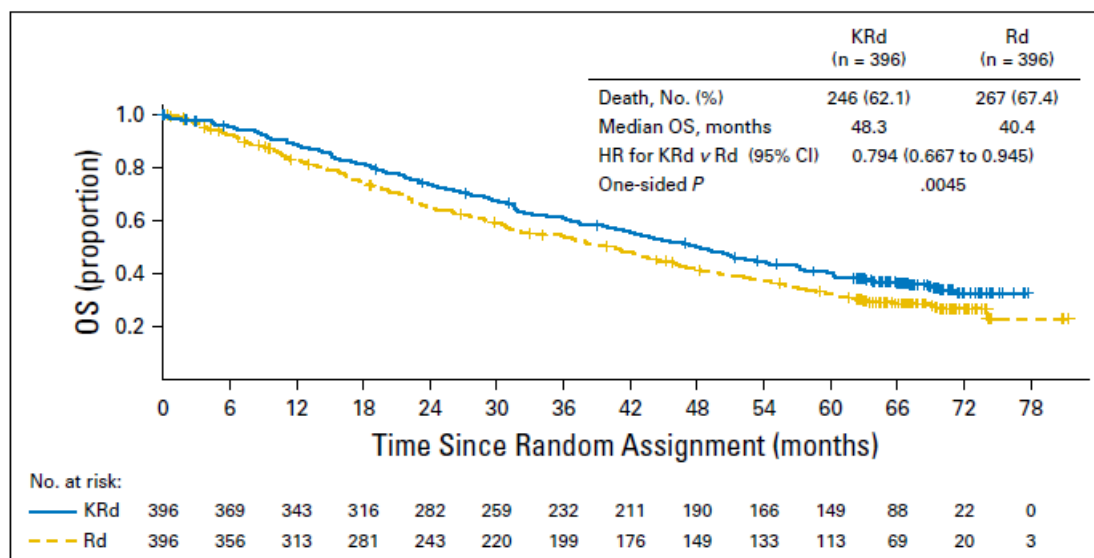
Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS) – priebežný DCO bol vykonaný k 06/2014 a finálny DCO k 04/2017 pri mediáne sledovania 67,1 mesiaca pre obe ramená.

4.2. Výsledky účinnosti

Z dôvodu, že DR žiada o rozšírenie už platného IO, reportujeme výsledky pre celkovú populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention to Treat, ITT) a tiež výsledky pre podskupiny pacientov, ktoré sú relevantné pre hodnotenú indikáciu.

4.2.1 Mortalita (D0001)

Obrázok 3: Celkové prežívanie v štúdií ASPIRE v ITT populácii



Zdroj: [22]

Tabuľka 4: Analýza podskupín v ukazovateli OS

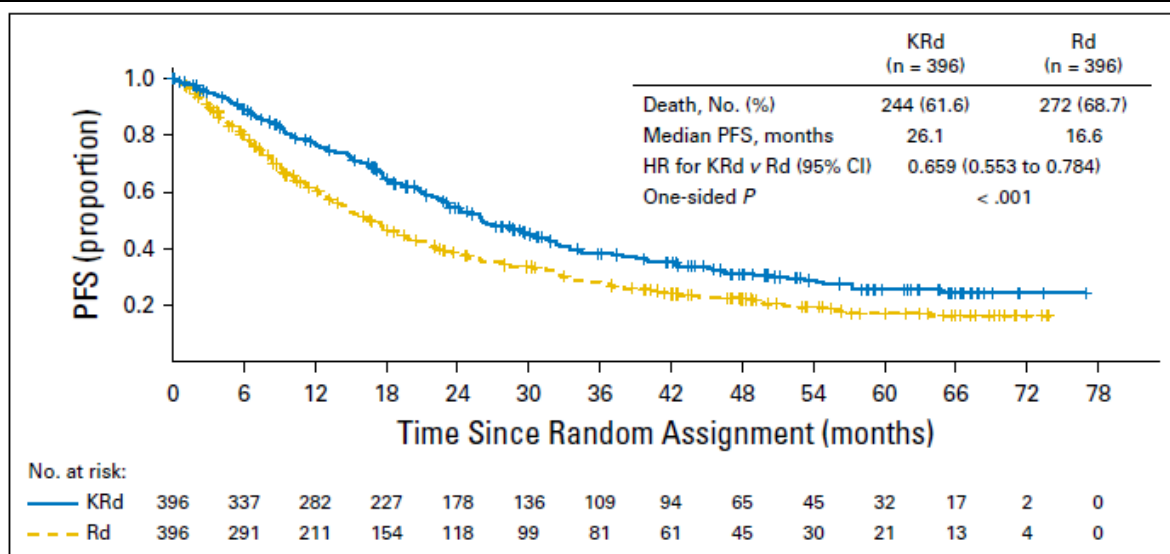
Podskupiny	KRd			Rd			Hazard Ratio (KRd/Rd) (95 % CI)	P- hodnota (1-sided)
	N	No. of	Medián	N	No. of	Medián		
		udalosti (%)	(mesiace)		udalosti (%)	(mesiace)		
			(95 % CI)			(95 % CI)		
Predchádzajúca ASCT								
Áno								
Nie*								
Nie & 1 predchádzajúca lína liečby*								
Predchádzajúci bortezomib								
Áno								
Nie*								
Nie & 1 predchádzajúca lína liečby*								
Predchádzajúce línie liečby								
1*								
2								
3+ ^a								

*Pacientska podskupina, pre ktorú je požadované rozšírenie indikácie, ^azahŕňa 2 pacientov na 4. línii liečby

Zdroj: Odpoveď DR na výzvu č. 1

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Obrázok 4: PFS v štúdií ASPIRE v ITT populácii



Zdroj: [22]

Tabuľka 5: Analýza podskupín v ukazovateli PFS

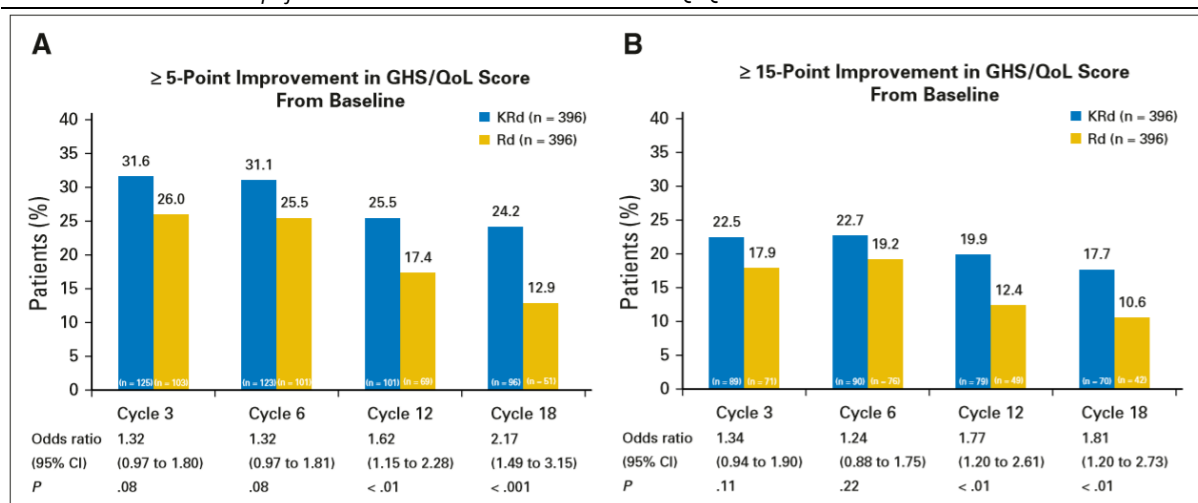
Tabuľka 3: Analýza podskupín ťiažovateľov PR3									
Podskupiny	KRd			Rd			Hazard Ratio (KRd/Rd) (95 % CI)	P-hodnota (1-sided)	
	N	No. of udalosti (%)	Medián (mesiace) (95 % CI)	N	No. of udalosti (%)	Medián (mesiace) (95 % CI)			
Všetci randomizovaní pacienti	■	■	■	■	■	■	■	■	
Predchádzajúca ASCT									
Áno	■	■	■	■	■	■	■	■	
Nie*	■	■	■	■	■	■	■	■	
Predchádzajúci bortezomib									
Áno	■	■	■	■	■	■	■	■	
Nie*	■	■	■	■	■	■	■	■	
Cytogenetické riziko									
Vysoké	■	■	■	■	■	■	■	■	
Štandardné*	■	■	■	■	■	■	■	■	
Neznáme	■	■	■	■	■	■	■	■	
Predchádzajúce línie liečby									
1*	■	■	■	■	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■	■	■	■	
3	■	■	■	■	■	■	■	■	

* Pacientska podskupina, pre ktorú je požadované rozšírenie indikácie

Zdroj: Odpoveď DR na výzvu č. 1

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Obrázok 5: Kvalita života spojená so zdravím hodnotená dotazníkom QLQ-C30 v štúdiu ASPIRE



Vysvetlivky: QLQ-C30 – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) s 30 otázkami, GHS – celkový zdravotný stav (z angl. Global Health Status), QoL – kvalita života (z angl. Quality of Life)

Zdroj: [24]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť karfilzomibu v KRd bola hodnotená na základe klinickej štúdie ASPIRE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (392 pacientov v ramene KRd a 389 pacientov v ramene Rd). Bezpečnosť bola hodnotená pri mediáne sledovania 88,0 týždňov (rameno KRd) a 57,0 týždňov (rameno Rd).

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO bol sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe (z angl. Treatment Emergent Adverse Events, **TEAE**) definované ako nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events, AEs), ktoré sa objavili v prvý deň liečby alebo po začatí liečby, najneskôr však do 30 dní po ukončení liečby.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

AEs stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 83,7 % pacientov v ramene KRd u 80,7 % pacientov v ramene s Rd a závažné nežiaduce účinky boli v ramene s KRd u 59,7 % a v ramene s Rd u 53,7 % pacientov. TEAEs akéhokoľvek stupňa sa vyskytli u 98,0 % pacientov v ramene KRd a u 97,9 % v ramene Rd [21]. TEAEs stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 87,0 % pacientov v ramene s KRd a u 83,3 % pacientov v ramene Rd. K ukončeniu liečby v dôsledku AEs došlo rameno KRd u 15,3 % pacientov a v ramene s Rd u 17,7 % pacientov. Celkovo došlo k úmrtiu počas liečby alebo do 30 dní po ukončení liečby 7,7 % pacientov v ramene s KRd a 8,5 % v kontrolnom ramene. V oboch ramenách došlo k úmrtiu v dôsledku AEs u 6,9 % pacientov, pričom z celkových 14 úmrtí spojených s liečbou bolo 6 v ramene KRd a 8 v ramene s Rd [22].

Obrázok 6. AEs u pacientov štúdie ASPIRE

Event	Carfilzomib Group (N=392)		Control Group (N=389)	
	All Grades	Grade 3 or Higher	All Grades	Grade 3 or Higher
<i>number of patients (percent)</i>				
Most common nonhematologic adverse events				
Diarrhea	166 (42.3)	15 (3.8)	131 (33.7)	16 (4.1)
Fatigue	129 (32.9)	30 (7.7)	119 (30.6)	25 (6.4)
Cough	113 (28.8)	1 (0.3)	67 (17.2)	0
Pyrexia	112 (28.6)	7 (1.8)	81 (20.8)	2 (0.5)
Upper respiratory tract infection	112 (28.6)	7 (1.8)	75 (19.3)	4 (1.0)
Hypokalemia	108 (27.6)	37 (9.4)	52 (13.4)	19 (4.9)
Muscle spasms	104 (26.5)	4 (1.0)	82 (21.1)	3 (0.8)
Other adverse events of interest				
Dyspnea	76 (19.4)	11 (2.8)	58 (14.9)	7 (1.8)
Hypertension	56 (14.3)	17 (4.3)	27 (6.9)	7 (1.8)
Acute renal failure†	33 (8.4)	13 (3.3)	28 (7.2)	12 (3.1)
Cardiac failure‡	25 (6.4)	15 (3.8)	16 (4.1)	7 (1.8)
Ischemic heart disease§	23 (5.9)	13 (3.3)	18 (4.6)	8 (2.1)

* Adverse events reported in at least 25% of patients in either treatment group are listed. Other adverse events of particular clinical relevance are also listed. The safety population included all patients who received at least one dose of a study drug.

† The category of acute renal failure included (in descending order of frequency) acute renal failure, renal failure, renal impairment, azotemia, oliguria, anuria, toxic nephropathy, and prerenal failure.

‡ The category of cardiac failure included (in descending order of frequency) cardiac failure, congestive cardiac failure, pulmonary edema, hepatic congestion, cardiopulmonary failure, acute pulmonary edema, acute cardiac failure, and right ventricular failure.

§ The category of ischemic heart disease included (in descending order of frequency) angina pectoris, myocardial infarction, acute myocardial infarction, an increased serum creatine kinase level, coronary artery disease, myocardial ischemia, coronary artery occlusion, an increased troponin level, an increased level of troponin T, an acute coronary syndrome, abnormal results on a cardiac stress test, cardiomyopathy stress, unstable angina, coronary-artery stenosis, an abnormal ST-T segment on electrocardiography, and an abnormal T wave on electrocardiography.

Zdroj: [21]

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

Liek Kyprolis sa podáva i.v. infúziou, dávka sa vypočíta na základe plochy tela pacienta na začiatku liečby. Úprava dávky je potrebná len pri zmenách telesnej hmotnosti > 20 %. Dávkovanie lieku Kyprolis je potrebné upravovať na základe toxicity. Liečba Kyprolisom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom trvajúca dlhšie ako 18 cyklov sa má zakladať na individuálnom zhodnotení prínosu a rizika liečby, pretože údaje o tolerovateľnosti a toxicite karfilzomibu nad rámec 18 cyklov sú obmedzené. V súčasnosti nie je dostatok informácií na vyvodenie záverov o bezpečnosti dávok vyšších ako dávky hodnotené v klinických štúdiách [10].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná a externá validita štúdie ASPIRE bola hodnotená na základe hodnotenia Externej hodnotiacej skupiny (z angl. External Report Group, ERG) pre NICE. NICE hodnotil indikáciu Karfilzomib v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s MM, ktorí mali predchádzajúcu liečbu, ktorá zahŕňala bortezomib [25].

Interná validita

V rámci internej validity považuje ERG randomizáciu a stratifikáciu pacientov za primeranú. Štúdia mala otvorený dizajn, avšak primárna analýza bola vykonaná zaslepenými hodnotiteľmi. ERG neidentifikoval možné rozdiely v podávaní liečebných režimov a dostupnej podpornej liečbe medzi ramenami. Stratu hlásania sa pacientov v následnom sledovaní považoval ERG za nízku. Neboli identifikované dôkazy o tom, že by boli hodnotené ďalšie ukazovatele bez ich reportovania, podľa ERG boli všetky klinicky relevantné ukazovatele zo štúdie reportované pre

ITT populáciu pacientov. Vykonané boli tiež analýzy vybraných podskupín pacientov. Štatistickú analýzu považoval ERG za adekvátne vykonanú.

Internú validitu štúdie ASPIRE považujeme za primeranú hodnotenie liečebnej kombinácie KRd voči komparátoru Rd. Hoci DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 predložil výsledky pre jednotlivé subpopulácie v rámci štúdie ASPIRE, veľkou nevýhodou štúdie je nevykonanie analýzy špecifikovanej patientskej populácie, pre ktorú DR žiada rozšírenie indikácie (pacienti bez podstúpenia ASCT, s predchádzajúcou liečbou založenou na bortezomibe), ani pre pacientov definovaných v požadovanom IO (pacienti liečení v druhej línii so štandardným cytogenetickým rizikom). DR zároveň nepredložil výsledky OS pre subpopulácie pacientov na základe ich cytogenetického rizika.

Externá validita

Na základe inklúzných kritérií štúdie ASPIRE boli pacienti liečení 1 až 3 predchádzajúcimi líniami liečby. Zároveň bola vykonaná analýza subpopulácie, ktorá bola v súlade s platným aj žiadaným IO liečená len jednou predchádzajúcou líniov liečby. DR sme vo výzve na opravu žiadali o dodanie analýz pre subpopulácie pacientov bez predchádzajúcej liečby bortezomibom, nakoľko DR požaduje odstránenie podmienky nevhodnosti pacientov na liečbu bortezomibom (vychádzali sme z predpokladu, že pacienti sú považovaní za nevhodných na liečbu bortezomibom na základe rezistencie na vychádzajúcej z predchádzajúcej liečby). Žiadali sme tiež analýzu pre pacientov, ktorí v prvej línii liečby nepodstúpili ASCT, nakoľko prínos v tejto populácii nebol pri schvaľovaní platného IO hodnotený. Pre minimalizáciu neistoty sme požadovali od DR dodať výsledky analýzy pre patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie indikácie (pacienti liečení v 2. línii liečby, ktorí nepodstúpili ASCT, bez predchádzajúcej liečby bortezomibom so štandardným cytogenetickým rizikom). Podľa DR takáto analýza nebola vykonaná, čo predstavuje významnú neistotu prenosnosti výsledkov z klinickej štúdie do slovenskej klinickej praxe. DR tiež nepredložil výsledky účinnosti pre patientsku populáciu, ktorá je predmetom upraveného IO, teda pacienti liečení v druhej línii so štandardným cytogenetickým rizikom, čo predstavuje významnú neistotu.

Pacienti v klinickej štúdii ASPIRE mohli byť liečení karfilzomibom do progresie ochorenia, maximálne však 18 liečebných cyklov, čo nebolo v navrhovanom IO zohľadnené.

DR v navrhovanom IO požaduje úhradu lieku Kyprolis bez špecifikácie liečebnej kombinácie. V odpovedi na výzvu na opravu č. 1 argumentoval, že za tým nie je zámer úhrady lieku v liečebnej kombinácii Kd, ale možné ukončenie liečby lenalidomidom v prípade jeho netolerovania. V štúdii ASPIRE boli pacienti liečení výhradne KRd a nie je jednoznačné, či mohli pacienti ukončiť liečbu lenalidomidom a pokračovať na režime Kd. Odstránenie špecifikácie liečebnej z IO lieku Kyprolis považujeme na základe predložených dôkazov (teda výhradne liečebnú kombináciu KRd) za neadekvátnu a neodôvodnenú. Úprava podľa návrhu DR by mohla viesť k svojoľnej interpretácii a úhrade lieku v Kyprolis v liečebných kombináciách, pre ktoré nebol predložený dôkaz o účinnosti a bezpečnosti.

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 komparátory?

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme DR základný scenár farmako-ekonomického modelu (FEM) s modelovaním účinnosti na základe dát z registra RMG (register monoklonálnych gamapatií) pre nerelevantnú patientsku populáciu liečenú v druhej línii s predchádzajúcou bortezomibovou liečbou, so zmiešaným cytogenetickým rizikom a históriou ASCT.

- DR v analýze pre slovenské podanie použil výsledky z registra RMG pre Rd, na ktoré naviazal cez adjustované HR zo štúdie ASPIRE rameno intervencie KRd. Tento postup neakceptujeme, nakoľko porovnáva účinnosť na odlišných patientskych populáciách. V prípade dostupného priameho porovnania zo štúdie fázy 3 nevidíme na takýto postup dôvod. MZ SR tento postup namietlo už počas konania ID 22796 a preferovalo použitie výhradne výsledkov zo štúdie ASPIRE.

Neakceptujeme alternatívny FEM z dôvodu neadekvátnej patientskej populácie z klinickej štúdie ASPIRE s dátami pacientov liečených v 2. línii po predchádzajúcom bortezomibovom režime. Podrobná argumentácia v časti 5.1.2.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Neakceptujeme alternatívny FEM z dôvodu neadekvátnej patientskej populácie z klinickej štúdie ASPIRE s dátami pacientov liečených v 2. línii po predchádzajúcom bortezomibovom režime bez špecifikácia histórie ASCT a cytogenetického rizika. Podrobná argumentácia je v bodoch nižšie:

- DR predložil alternatívny FEM, ktorý analyzuje nákladovú efektívnosť liečebnej kombinácie KRd voči režimu Rd na populácii pacientov v štúdii ASPIRE, ktorí boli liečení v 2. línii liečby s predchádzajúcou bortezomibovou liečbou (v 1. línii liečby MM). Nakoľko táto populácia, podľa nás, nezodpovedá DR navrhnutému IO, DR sme v rámci výzvy na opravu vyzvali na doplnenie dát pre pacientov bez predchádzajúcej bortezomibovej liečby v 1. línii. DR v odpovedi na výzvu nedodal aktualizovaný FEM a uviedol, že preferuje použitie základného FEM na základe dát RMG registra, prípadne použitie už dodaného alternatívneho FEM, ktoré je podľa neho v súlade s registrovanou indikáciou a zachytáva aj populáciu, pre ktorú požaduje rozšírenie IO. S argumentáciou DR nesúhlasíme. Modelovanie na základe výsledkov pacientov liečených v 2. línii s predchádzajúcou bortezomibovou liečbou neakceptujeme nakoľko:
 - DR nepredložil ani po vyzvaní analýzu prínosov a nákladov (z angl. Cost-utility Analysis, CUA) pre patientsku populáciu, pre ktorú požaduje rozšírenie IO, teda pre liečbu pacientov v 2. línii liečby, ktorí v 1. línii nepodstúpili ASCT, neboli liečení bortezomibom a majú štandardné cytogenetické riziko. Podľa DR nie sú dostupné výsledky pre populáciu špecifikovanú rozšírením IO.
 - DR zároveň nepredložil FEM, ktorý by umožnil vykonanie CUA pre hodnotenú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.
 - DR predložil rovnaké klinické dôkazy aj CUA, na základe ktorých už bolo rozhodnuté o zaradení lieku Kyprolis medzi kategorizované s platným IO. Pri predložení rovnakých dôkazov bol liek kategorizovaný v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s MM v druhej línii na liečbu, ktorí už podstúpili a nie sú vhodní na opakovanú ASCT, nie sú vhodní

na liečbu bortezomibom, preukázali progresiu ochorenia a majú štandardné cytogenetické riziko definované neprítomnosťou niektorej z cytogenetických aberácií del(17p), t(4;14), t(14;16).

5.1.3 Populácia

Neakceptujeme modelovanie nákladovej efektívnosti na základe výsledkov účinnosti u pacientov liečených v druhej línii s predchádzajúcou liečbou bortezomibovými režimami, vzhľadom na požadovanú indikáciu a populáciu pre ktorú je indikácia požadovaná. Podrobná argumentácia v časti 5.1.2.

5.1.4 Klinická účinnosť

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie sa ku klinickej účinnosti nevyjadrujeme.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie sa ku kvalite života nevyjadrujeme.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie sa ku klinickej bezpečnosti nevyjadrujeme.

5.1.7 Náklady

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie sa k nákladom nevyjadrujeme.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie sa k základnému scenáru predloženému DR nevyjadrujeme.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť režimu KRd voči Rd podľa NIHO. DR nepredložil nové dôkazy pre zmenu indikačného obmedzenie (IO), nepreukázal klinický prínos a nepredložil, ani po vyzvaní, analýzu nákladovej efektívnosti pre relevantnú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácie nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť režimu KRd voči Rd podľa NIHO pre patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO ani pre celkovú patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácii sa k základnému scenáru predloženému DR nevyjadrujeme.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Z dôvodu neakceptovania modelovania na základe nerelevantnej patientskej populácii nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť režimu KRd voči Rd podľa NIHO pre hodnotenú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO ani pre celkovú patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO .

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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 prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Režim KRd preukázal prínos voči režimu Rd v celkovej populácii ITT. Prínos v patientskej populácii pre ktorú DR požaduje rozšírenie indikácie ani v populácii definovanej IO nebol preukázaný, nakoľko DR nepredložil relevantné dôkazy účinnosti. Z pohľadu bezpečnosti sme neidentifikovali významné riziká.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho rozšírenia indikácie režimu KRd na vzťah lekára a pacienta.

Rovnosť (F0012, G0007)

Rozšírenie indikácie lieku Kyprolis ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti.

7.2. Organizačné aspekty

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

Nepredpokladáme zmenu v procese poskytovaní zdravotnej starostlivosti a liečby, nakoľko ide o už kategorizovaný liečebný režim pre ktorý DR požaduje rozšírenie indikácie.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O indikácii lieku by mali rozhodovať na špecializovaných klinikách definovaných v samotnom IO.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Z dôvodu významne zúženého súčasného IO liečebného režimu KRd, môžu mať pacienti bez podstúpenia ASCT a v závislosti od vhodnosti/nevhodnosti na bortezomibový režim zhoršenú rovnosť v prístupe k zdravotnej starostlivosti.

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho rozšírenia indikácie lieku Kyprolis na komunikáciu lekára s pacientom.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Kyprolis je podľa navrhovaného IO určený na liečbu dospelých pacientov.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Nina Kráľovič, PhD.

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia.

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

Janáková K., Kráľovič N.: Liečivo karfilzomib (Kyprolis) v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v druhej línii, ktorí majú štandardné cytogenetické riziko. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL126; 2025; 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 s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. 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 v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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] Janáková K., Blahová J., Palenčár M., Šeliga L.: Liečivo daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L152; 2025; Bratislava: NIHO. Verejná verzia dostupná 05/2025 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2025/01/NIHO_daratumumab-Darzalex_MM_hodnotenie-L152.pdf
- [2] NIHO; 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. Verejná verzia dostupná 05/2025 z https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/05/NIHO_2023_daratumumab-Darzalex_mnohopocetny-myelom_hodnotenie-41.pdf
- [3] Hájek R. a kol. Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu 2018. Transfúze Hematol Dnes. 2018;24, Suplement 1, str. 1-157; Dostupné 05/2025 z https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/TRANSFUZE_SUPLEMENTUM_2018.pdf
- [4] van de Donk et al. "Multiple myeloma" Lancet, 2021;397(10272):410-427.doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00135-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00135-5/fulltext)
- [5] International Myeloma Foundation; International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma; 2021; <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>.
- [6] Rajkumar, S Vincent et al. "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." *The Lancet. Oncology* vol. 15,12 (2014): e538-48. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- [7] Hájek R, Harvanová L, et al. Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu 2023 Doporučení České myelomové skupiny, Slovenské myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu; Transfúze Hematol Dnes 2023; 29(Suppl 2): 2S10– 2S23; Dostupné 05/2025 z <https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/2023-transfuzehematologie-dnes.pdf>
- [8] Dimopoulos, M. A., et al.; Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up – Supplementary Material; *Annals of Oncology* 32.3; 2021; str. 309-322; <https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2020.11.014/attachment/39e08551-cde2-4513-9810-fe23db917647/mmc1.pdf>.
- [9] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kyprolis; Dostupné 05/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_sk.pdf
- [10] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kyprolis; Dostupné 05/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34567> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34638>, Plné znenie dodané cez neverejnú časť Kategorizačného portálu MZ SR
- [11] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Lenalidomide Mylan; Dostupné 05/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/lenalidomide-mylan-epar-product-information_sk.pdf
- [12] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Neofordex; Dostupné 05/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_sk.pdf
- [13] EMA; Kyprolis Assessment history; Dostupné 5/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis#assessment-history>
- [14] EMA. Orphan designation for treatment of multiple myeloma. Dostupné 05/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-08-548>
- [15] EMA; Kyprolis Authorisation details; dostupné 06/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis#authorisation-details>
- [16] DR; Žiadosť o kategorizáciu lieku Kyprolis; Dostupné 05/2025 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35883> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35884>
- [17] Colotková K., Oravcová H., Palenčár M., Katona Z.: Liečivo karfilzomib (Kyprolis) v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom v tretej a štvrtjej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L161; 2025; Bratislava: NIHO. Verejná verzia dostupná 05/2025 z file:///C:/Users/nihours24/Downloads/NIHO_karfilzomib-Kyprolis_mnohopocetny-myelom_hodnotenie-L161.pdf
- [18] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov k 1.1.2025; použité v 06/2025; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202501>
- [19] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.6.2025 – 30.6.2025; Dostupné 05/2025 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202506>
- [20] Farmako-ekonomický rozbor lieku (FER) na účely kategorizácie liekov a Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 05/2025 z <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>

-
- [21] ClinicalTrials.gov; Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma; Dostupné 05/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01080391>
- [22] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
- [23] Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):728-734. doi:10.1200/JCO.2017.76.5032
- [24] Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3921-3930. doi:10.1200/JCO.2016.66.9648
- [25] NICE; Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma, Technology appraisal guidance, Reference number:TA695, Published: 28 April 2021; Dostupné 05/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta695/evidence>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva karfilzomib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy 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. Kompletne 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: 28.03.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 25.04.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodať porovnanie režimu KRd s bortezomibovými režimami (VCd a VMP), nakoľko ich vzhľadom na úpravu IO je možné považovať za komparátorov.	DR nepovažuje režimy VCd a VMP za relevantné komparátory, nakoľko podľa neho: - VMP a VCd sú režimy primárne určené na úvodnú liečbu, nie na liečbu relaps/refraktérneho ochorenia, - nie je k dispozícii dostatok klinických dôkazov pre účinnosť VMP a VCd v RRMM, - majú nižšiu účinnosť v porovnaní s modernými trojkombináciami - klinické odporúčania a prax vylučujú VMP/VCd z použitia v RRMM - DR v odpovedi dodal prieskum (Tabuľka 3), podľa ktorého zastúpenie režimov nedosahuje relevantný podiel.	Odpoveď čiasťočne akceptujeme . Argumenty DR o tom, že režimy sú primárne určené na primárnu liečbu, a že sú nedostatočné klinické dôkazy o účinnosti považujeme za nerelevantné. Akceptujeme, že vzhľadom na to, že režimy nie sú odporúčané medzinárodnými alebo národnými postupmi a nedosahujú dostatočné zastúpenie v klinickej praxi ich nie je možné považovať za relevantné komparátory.
Dodať komparatívne výsledky účinnosti zo štúdie ASPIRE v ukazovateli OS pre subpopulácie pacientov: a) bez predchádzajúcej liečby bortezomibom, b) bez podstúpenia ASCT. Pre úplnú minimalizáciu neistoty sme odporučili dodať výsledky analýzy účinnosti v ukazovateľoch PFS a OS pre patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie indikácie (pacienti liečení v 2. línii liečby, ktorí nepodstúpili ASCT, bez predchádzajúcej liečby bortezomibom so štandardným cytogenetickým rizikom).	DR dodal výsledky analýz jednotlivých podskupín zo štúdie ASPIRE. DR nedodal dáta pre relevantnú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.	Odpoveď neakceptujeme . Na základe predložených dát nie je možné preukázať účinnosť režimu KRd pre relevantnú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.
Dodať porovnanie účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektívnosti režimu Kd s	Podľa DR účelom zmeny IO nie je žiadosť o úhradu liečby v kombinácii Kd. DR sa odvoláva na minimalizáciu	Odpoveď neakceptujeme .

relevantnými komparátormi Rd a bortezomibovými režimami (VMP, VCd) pre celkovú populáciu definovanú v požadovanom IO (pacienti liečení v 2. línii MM so štandardným cytogenetickým rizikom).	administratívnej záťaže pre raritné prípady v praxi, pri ktorých je potrebné ukončenie liečby lenalidomidom. Podľa DR zmena IO neumožní indikovanie kombinácie karfilzomibu s inými inovatívnymi liečbami.	Vypustenie špecifikácie liečebnej kombinácie v IO považujeme na základe predložených dôkazov (teda výhradne liečebnú kombináciu KRd) za neadekvátnu a neodôvodnenú. Úprava podľa návrhu DR by mohla viesť k svojoľnej interpretácii a úhrade lieku v Kyprolis v liečebných kombináciách, pre ktoré nebol predložený dôkaz o účinnosti a bezpečnosti.
Upraviť FEM o umožnenie modelovania pre populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie indikácie na základe výsledkov štúdie ASPIRE a ENDEAVOR.	Vzhľadom na predchádzajúce body DR nepredložil upravený FEM.	Odpoveď neakceptujeme . Vzhľadom na to, že DR nedodal upravený FEM, nie je možné vykonať analýzu nákladovej efektívnosti režimu KRd pre relevantnú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.
Dodať aktualizovaný model dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis, BIA) so zohľadnením ostatných bodov výzvy.	DR nepredložil aktualizovaný model dopadu na rozpočet.	Odpoveď neakceptujeme . Vzhľadom na to, že DR nedodal upravený FEM a BIA, nie je možné vykonať analýzu nákladovej efektívnosti a dopad na rozpočet režimu KRd pre relevantnú patientsku populáciu, pre ktorú je požadované rozšírenie IO alebo patientsku populáciu, ktorá je definovaná navrhovaným IO.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 12.05.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 16.05.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Na základe prieskumu dodaného v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1, by bolo možné považovať režim RCd za relevantný komparátor pre hodnotenie. DR sme žiadali o vysvetlenie, prečo nebol RCd zahrnutý ako relevantný komparátor spolu s relevantným zdôvodnením.	Podľa DR nie je režim RCd považovaný za štandardnú liečbu v žiadnych odporúčaniach. Použitie tohto režimu je podľa DR potrebné vnímať v kontexte nedostupnosti iných alternatív. Podľa DR tiež nie je dostupná klinická štúdia preukazujúca účinnosť režimu RCd.	Odpoveď častočne akceptujeme . Argumenty DR o tom, že režim nie je považovaný za štandardnú liečbu a je potrebné vnímať jeho použitie v kontexte nedostupnosti iných alternatív považujeme za nerelevantné. Podrobná diskusia, prečo nepovažujeme RCd za relevantný komparátor je v časti 3.9.
V tabuľkách k analýze podskupín poskytnutých v odpovedi na Výzvu na opravu č. 1, došlo pravdepodobne k chybnému označeniu stĺpcov. DR sme žiadali o vysvetlenie a ozrejmienie, či ide o chybu.	DR potvrdil, že išlo o chybné označenie.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť diskrepancie ohľadom DCO výsledkov použitých v základnom (BASE) a alternatívnom (ALT) FEM.	Podľa DR základný FEM nie je adaptovaný pre použitie výsledkov štúdie ASPIRE na analýzu nákladovej efektívnosti. DR naďalej	Odpoveď akceptujeme . Podrobná diskusia k predloženým FEM je v časti 5.1.

	preferoval použitie základného FEM, avšak v prípade, že by NIHO uprednostnilo analýzu na základe dát štúdie ASPIRE, je táto analýza možná len s použitím alternatívneho FEM. Podľa DR je alternatívny FEM založený na dátach z najnovšieho DCO zo štúdie ASPIRE.	
Vysvetliť a zdôvodniť diskrepancie v hodnotách utilít použitých v základnom a alternatívnom FEM-	Podľa DR sú v základnom FEM použité utility podľa Agthoven et al. 2004, ktoré sú následne upravené podľa statusu pacienta (pred progresiou/následná liečba a pod.). V alternatívnom FEM sú použité dáta zo štúdie ASPIRE podľa dotazníka EQ-5D, ktoré sú transformované pomocou algoritmu Poroskovsky et al. 2014.	Odpoveď akceptujeme .