

## Liečivo elranatamab (Elrexio) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom v 4. a ďalšej línii

### projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34052, 34053; ATC skupina: L01FX32; ŠÚKL kódy: 5229E, 5230E).

**Zadávatel:** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 07.09.2024\*

**Autori:** Ing. Milan Piroš, PhD.; Mgr. Katarína Gáliková; Mgr. Nina Královič, PhD.; Daniel Kozák, M.Sc.

\* Poznámka: keďže Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo elranatamab (Elrexio) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 30.04.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.05.2024), t.j. termín 07.09.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Elrexio aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Elrexio je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Elrexio zverejní NIHO najneskôr **do 07.09.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34052> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34053>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcim hodnotení** lieku Elrexio. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

## Problematika

Mnohopočetný myelóm (MM) je nevyliciteľné nádorové ochorenie, ktoré vzniká z plazmatických buniek v kostnej dreni. Tieto bunky sa u zdravého človeka nachádzajú v kostnej dreni a produkujú protilátky. Pri MM sa v kostnej dreni množia malígne plazmatické bunky a produkujú namiesto funkčných protilátok tzv. monoklonálny proteín (M-proteín). Príznaky môžu zahŕňať zníženú krvotvorbu a s tým spojenú anémiu, poruchy imunity a zrážanlivosti krvi, poškodenie kostí prejavujúce sa bolesťami a náchylnosťou k zlomeninám, zvýšenú hladinu vápnika v krvi a poškodenie funkcie obličiek. Môžu sa vyskytnúť bolesti hlavy, nevoľnosť a poruchy zraku spôsobené zvýšenou hustotou krvi z dôvodu nadmernej produkcie M-proteínu. MM sa vyskytuje najčastejšie u pacientov vo veku 65 – 74 rokov a je asi 1,5-krát častejší u mužov než u žien.

Relabujúci alebo refraktérny mnohopočetný myelóm (RRMM) je MM, ktorý po odpovedi na liečbu po určitom čase relabuje (stav pacienta sa opäť zhorší) alebo nereaguje dobre na liečbu (ochorenie postupuje už počas liečby alebo tesne po ukončení liečby). U takmer všetkých pacientov časom príde k relapsu ochorenia a musia podstúpiť ďalšie línie liečby. Cieľom liečby je oddialiť rozvoj ochorenia a vznik príznakov a poškodenia orgánov, ktoré s ním býva spojené.

Držiteľ registrácie požiadal 30.04.2024 o úhradu lieku Elrexio (liečivo elranatamab) pre balenie 1x1,1 ml/44 mg (liek.inj.skl.) a balenie 1x1,9 ml/76 mg (liek.inj.skl.) na liečbu dospelých pacientov s RRMM, ktorí absolvovali najmenej tri predchádzajúce liečby zahŕňajúce imunomodulátor, proteazómový inhibítor a protilátku proti CD38 a u ktorých došlo k progresii počas užívania poslednej liečby s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Elrexio v predmetnej indikácii v 10/2023.

## Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva elranatamab (liek Elrexio) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s RRMM na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo elranatamab (liek Elrexio) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva elranatamab (liek Elrexio)?

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mnohopočetný myelóm</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: C90.0</li> <li>MeSH<sup>3</sup>: multiple myeloma</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relapsovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relapsovaným a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe.</li> <li>Hradená liečba sa môže indikovať: <ul style="list-style-type: none"> <li>v Národnom onkologickom ústave, Bratislava,</li> <li>na Klinike hematológie a transfúziológie Univerzitetnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda,</li> <li>na Klinike hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin,</li> <li>na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice,</li> <li>na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica,</li> <li>na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov a</li> <li>v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra.</li> </ul> </li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ)</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Elranatamab</b> je bišpecifická protilátka odvodená od dvoch monoklonálnych protilátok, ktorá sa viaže na CD3 receptor na T-bunkách a na B-bunkový antigén dozrievania (z angl. B-cell maturation antigen, BCMA) na plazmatických bunkách, plazmablastoch a bunkách MM. T-bunky majú následne spôsobiť bunkovú smrť buniek MM.</p> <p>Liek Elrexfio je injekčný roztok na subkutánne podanie. Odporúčané sú postupne sa zvyšujúce dávky 12 mg v 1. deň a 32 mg v 4. deň, po ktorých nasleduje udržiavacia dávka 76 mg raz týždenne od 2. týždňa do 24. týždňa. Pre pacientov, ktorí dostali najmenej 24 týždňov liečby a dosiahli odpoveď, sa má dávkovací interval upraviť na schému s podávaním raz za dva týždne.</p> <p>MeSH: antibodies, bispecific</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>TPC (z angl. Treatment of Physician's Choice – liečba podľa uváženia lekára), na Slovensku reprezentovaná najmä režimom IxaRd a Pd</b></p> <p><b>IxaRd (Ixazomib + lenalidomid + dexametazón)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ixazomib (Ixa)</b> - proteazómový inhibítor, má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu.</li> <li><b>Lenalidomid (R)</b> - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek, má mať aj antiangiogenetické a proerythropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 25 mg v 1.-21 deň 28-dňového cyklu.</li> <li><b>Dexametazón (d)</b> - kortikosteroid, užíva sa perorálne v dávke 40 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu.</li> </ul>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p><b>Pd (pomalidomid + dexametazón)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pomalidomid</b> - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek a má mať antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1.-21. deň 28-dňového cyklu.</li> </ul> <p>MeSH: ixazomib, lenalidomide, pomalidomide, dexamethasone</p>
Ukazovatele (z angl. <b>O</b> utcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li><b>ORR</b> (z angl. overall response rate; miera dosiahnutia odpovede)</li> <li><b>MRD</b> (z angl. minimal residual disease; minimálna reziduálna choroba)</li> </ul> <p><b>Kvalita života:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>S</b> tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

<sup>4</sup> 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.

## Metodický postup

### Úvod

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

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>, SÚKL<sup>6</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>7</sup>, IQWiG<sup>8</sup>, CADTH<sup>9</sup>, HAS<sup>10</sup>, ZIN<sup>11</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

---

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

<sup>6</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>8</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>9</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>10</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>11</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

**Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:****Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

**Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

**Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

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