

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

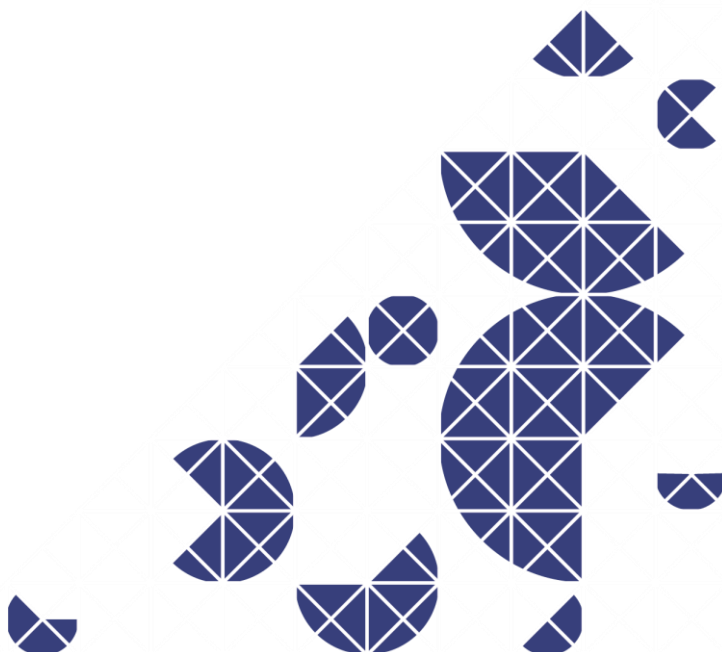
Číslo žiadosti:
34052, 34053

ATC skupina:
L01FX32

ŠÚKL kód:
5229E, 5230E

Publikované dňa:
06.09.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 76

Obsah

| | |
|--|----|
| Obsah | 3 |
| Použité skratky | 5 |
| Záver odborného hodnotenia | 8 |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia | 11 |
| 1. Predmet hodnotenia | 12 |
| 1.1. Výskumné otázky | 12 |
| 1.2. Inklúzne kritériá | 12 |
| 2. Metóda | 15 |
| 2.1. Výskumné podotázky | 15 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia | 15 |
| 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza | 16 |
| 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie | 16 |
| 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi | 18 |
| 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) | 18 |
| 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) | 20 |
| 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) | 22 |
| 3.4. Opis intervencie (B0001) | 25 |
| 3.5. Registrácia technológie (A0020) | 25 |
| 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) | 25 |
| 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) | 26 |
| 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) | 26 |
| 3.9. Relevantné komparátory (B0001) | 27 |
| 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory | 28 |
| 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti | 30 |
| 4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti | 30 |
| 4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti | 31 |
| 4.3. Výsledky účinnosti | 35 |
| 4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti | 39 |
| 4.5. Výsledky bezpečnosti | 40 |
| 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu | 41 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti | 45 |
| 5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti | 45 |
| 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) | 45 |
| 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) | 59 |
| 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) | 61 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet | 63 |
| 6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet | 63 |
| 6.2. Základný scenár predložený DR | 63 |
| 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO | 65 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | 67 |
| 7.1. Etická analýza | 67 |
| 7.2. Organizačné aspekty | 68 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty | 68 |
| 7.4. Právne aspekty | 69 |
| 8. Zdroje | 71 |
| 9. Apendix | 74 |
| 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov | 74 |
| 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov | 78 |
| 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov | 85 |
| 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov | 85 |
| 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie | 86 |

Tabuľky

| | |
|---|----|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá | 12 |
| Tabuľka 2: Dávkovacia schéma lieku Elrexfio | 25 |
| Tabuľka 3: Zastúpenie jednotlivých terapeutických režimov v 4. línii liečby MM podľa prieskumu DR | 28 |
| Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií..... | 31 |
| Tabuľka 5: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v MAIC | 32 |
| Tabuľka 6: Prehľad najčastejších liečob u pacientov v štúdií LocoMMotion | 32 |
| Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v MAIC | 34 |
| Tabuľka 8: Výsledky nepriameho porovnania ELRA vs TPC v ukazovateli OS | 35 |
| Tabuľka 9: Výsledky nepriameho porovnania ELRA vs TPC v ukazovateli ORR | 36 |
| Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania ELRA vs TPC v ukazovateli PFS..... | 37 |
| Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS | 48 |
| Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS..... | 53 |
| Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli | 54 |
| Tabuľka 14: Alternatívne hodnoty utilít a ich vplyv na ICUR..... | 55 |
| Tabuľka 15: Nastavenie DR pre TTD v modeli..... | 55 |
| Tabuľka 16: AIC a BIC pre krivku TTD v ramene ELRA..... | 56 |
| Tabuľka 17: Výsledky základného scenára predloženého DR..... | 59 |
| Tabuľka 18: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO | 61 |
| Tabuľka 19: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty | 61 |
| Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR..... | 64 |
| Tabuľka 21: Počet pacientov liečených ELRA podľa DR v rokoch 2025 – 2029 | 64 |
| Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky | 64 |
| Tabuľka 23: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky..... | 66 |

Obrázky

| | |
|---|----|
| Obrázok 1: Kritériá pre určenie štádia podľa R-ISS | 19 |
| Obrázok 2: Definície liečebných odpovedí pri MM..... | 21 |
| Obrázok 3: Prehľad vyšetrení využívaných pri diagnostike MM | 22 |
| Obrázok 4: Odporúčané režimy v druhej línii | 24 |
| Obrázok 5: Odporúčané liečebné režimy v tretej a ďalších líniiach (po druhom a ďalšom relapse) | 24 |
| Obrázok 6: Dizajn štúdie MagnetisMM-3 | 32 |
| Obrázok 7: Výsledok OS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie LocoMMotion | 35 |
| Obrázok 8: Výsledok OS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie MAMMOTH | 36 |
| Obrázok 9: Výsledok PFS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie LocoMMotion | 37 |
| Obrázok 10: Výsledok PFS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie MAMMOTH | 37 |
| Obrázok 11: Zmena kvality života meraná pomocou dotazníka QLQ-30 v štúdií MagnetisMM-3 (kohorta A)..... | 38 |
| Obrázok 12: Zmena kvality života meraná pomocou dotazníka EQ-5D v štúdií MagnetisMM-3 (kohorta A)..... | 39 |
| Obrázok 13: TEAE zo štúdie MagnetisMM-3 vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientov z kohorty A | 40 |
| Obrázok 14: Extrapolácia krivky OS pre ELRA v 5-ročnom horizonte | 48 |
| Obrázok 15: Extrapolácia krivky OS pre ELRA v 25-ročnom horizonte | 49 |
| Obrázok 16: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 5-ročnom horizonte | 49 |
| Obrázok 17: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 25-ročnom horizonte | 50 |
| Obrázok 18: Porovnanie OS v prvých šiestich mesiacoch v základnom scenári od DR (vľavo) a po nastavení NIHO (vpravo)..... | 50 |
| Obrázok 19: Extrapolácia krivky PFS pre ELRA v 5-ročnom horizonte..... | 51 |
| Obrázok 20: Extrapolácia krivky PFS pre ELRA v 25-ročnom horizonte..... | 52 |
| Obrázok 21: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 5-ročnom horizonte | 52 |
| Obrázok 22: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 25-ročnom horizonte..... | 53 |
| Obrázok 23: Porovnanie PFS a OS v ramenách ELRA a TPC v základnom scenári od DR (vľavo) a v scenári NIHO (vpravo)..... | 53 |

| | |
|---|----|
| Obrázok 24: Extrapolácia krivky času na liečbe v ramene ELRA a TPC na základe mediánu dĺžky liečby za predpokladu exponenciálneho rozdelenia..... | 55 |
| Obrázok 25: Extrapolácia krivky TTD pre ELRA v 5 ročnom horizonte..... | 56 |
| Obrázok 26: Extrapolácia krivky TTD pre ELRA v 25 ročnom horizonte..... | 57 |
| Obrázok 27: Čas na liečbe modelovaný DR v základnom scenári modelu dopadu na rozpočet (čiarkovanou čiarou) a po úpravách NIHO (plnou čiarou) v oboch ramenách | 65 |

Použité skratky

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

| | |
|----------|---|
| FEM | Farmako-ekonomický model |
| FER | Farmako-ekonomický rozbor |
| FISH | z angl. Fluorescent in Situ Hybridization - fluorescenčná in situ hybridizácia |
| FNSP FDR | Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta |
| FU | Follow-Up |
| GHS | z angl. global health state - globálneho skóre zdravotného stavu |
| GPRC5D | z angl. G-protein-coupled receptor class C group 5 member D - Receptor spojený s G-proteínom trieda C, skupina 5, člen D |
| HCC | z angl. Half Cycle Correction - úprava na polovicu cyklu |
| HEM | hematológ |
| HR | z angl. Hazard Ratio - pomer rizík |
| HRQoL | z angl. Health related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím |
| HTA | z angl. Health Technology Assessment - hodnotenie zdravotníckych technológií |
| CHMP | z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use - Výbor EMA pre lieky na humánne použitie |
| i.v. | intravenózne podanie lieku |
| ICANS | z angl. Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome - syndróm neurotoxicity sprostredkovanej imunitnými efektorovými bunkami |
| ICUR | z angl. Incremental Cost-Utility Ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov |
| IMID | imunomodulátor |
| IMWG | z angl. International Myeloma Working Group - medzinárodná pracovná skupina pre myelóm |
| IO | indikačné obmedzenie |
| Isa | izatuximab |
| ISS | z angl. International Staging System -medzinárodný systém štádií |
| Ixa | ixazomib |
| K | karfilzomib |
| KM | Kaplan-Meier |
| LDH | laktát-dehydrogenáza |
| LSM | z angl. least squares mean - priemer najmenších štvorcov |
| LY | z angl. life year - rok života |
| M | melfalan |
| MAIC | z angl. Matching-adjusted Indirect Comparison - nepriame porovnanie po úprave párovaním |
| MDE | z angl. Myeloma Defining Events - udalosti definujúce myelóm |
| MEA | z angl. Managed Entry Agreement - zmluva o podmienkach úhrady lieku |
| MeSH | Medical Subject Heading - nadpisy medicínskych pojmov |
| MGUS | z angl. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance - monoklonálna gamapatia nejasného pôvodu |
| MKCH-10 | Medzinárodná klasifikácia chorôb -10. revízia |
| MM | z angl. Multiple Myeloma - mnohopočetný myelóm |
| MRD | z angl. Minimal Residual Disease - minimálna reziduálna choroba |
| MRI | z angl. Magnetic Resonance Imaging - magnetická rezonancia |
| MZ SR | Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky |
| NCCN | z angl. National Comprehensive Cancer Network |
| NCZI | Národné centrum zdravotníckych informácií |
| NE | z angl. not estimable - neodhadnuteľné |
| NICE | The National Institute for Health Care and Excellence - anglická HTA agentúra |
| NIHO | Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve |
| NK | z angl. Natural Killer - prirodzení zabíjači |
| ONK | onkológ |
| ORR | z angl. Objective Response Rate - objektívna miera odpovede |

| | |
|-------|--|
| OS | z angl. Overall Survival - celkové prežívanie |
| P | pomalidomid |
| PET | z angl. Positron Emission Tomography - pozitronová tomografia |
| PFS | z angl. Progression-Free Survival - prežívanie do progresie |
| PI | Proteazómový inhibítor |
| PICO | z angl. Population Intervention Comparator Outcome - populácia, intervencia, komparátor, výsledok |
| PR | z angl. Partial Response - čiastočná odpoveď |
| QALY | z angl. Quality-adjusted Life Year - rok života v štandardizovanej kvalite |
| RCT | z angl. Randomized Controlled Trial - randomizovaná kontrolovaná štúdia |
| R-ISS | z angl. Revised ISS - revidovaný medzinárodný systém štádií |
| RR | z angl. Response Ratio - z angl. pomer odpovede |
| RRMM | z angl. Refractory/relapsing MM - refraktérny/relabujúci mnohopočetný myelóm |
| RTG | röntgenové vyšetrenie |
| S | selinexor |
| s.c. | subkutánne podanie lieku |
| SAE | z angl. Serious Adverse Events - závažné nežiaduce udalosti |
| sCR | z angl. stringent complete response – prísne kompletná odpoveď |
| SMD | z angl. Standard Mean Difference - štandardný priemerný rozdiel |
| SMM | z angl. Smouldering MM - tlejúci MM |
| SoC | z angl. Standard of Care - štandardná spravodlivosť |
| SPC | z angl. Summary of Product Characteristics - súhrn charakteristických vlastností |
| SÚKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| TAL | talkvetamab |
| TCE | z angl. Triple-class exposed – pacienti vystavení 3 triedam liečiv |
| TCR | z angl. Triple-class refractory – trojito-refraktérni (pacienti refraktérni na 3 triedy liečiv) |
| TEAE | z angl. treatment-emergent adverse events - nežiaduce udalosti vyskytujúce sa pri liečbe |
| ToT | z angl. Time on Treatment - čas na liečbe |
| TPC | z angl. Treatment of Physician's Choice - liečba podľa uváženia lekára (DR v modeloch označovaná tiež PCT) |
| TTD | z angl. Time To Treatment Discontinuation – čas do ukončenia liečby |
| UN | univerzitná nemocnica |
| V | bortezomib |
| Ven | venetoklax |
| VGPR | z angl. Very Good Partial Response - veľmi dobrá čiastočná odpoveď |
| VZP | verejné zdravotné poistenie |
| ZKL | Zoznam kategorizovaných liekov |

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť žiadosti** o kategorizovanie lieku Elrexfio v indikácii liečba dospelých pacientov relabujúcim 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, **pokiaľ**
 - **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za 76 mg balenie a ■■■ € za 44 mg balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady.
 - **v zmluve s DR o podmienkach úhrady nebude dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené.

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

Odporúčame zvážiť zmenu indikačného obmedzenia (IO):

- Odporúčame doplniť IO o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“
- Upresniť znenie IO (zmena zvýraznená podčiarknutím): „Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce línie liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

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

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba ELRA preukázala štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v porovnaní s komparátorom TPC v 4.+ línii liečby relabujúceho a refraktérneho mnohopočetného myelómu (RRMM). Prínos ELRA voči TPC bol dokázaný nepriamym porovnaním prostredníctvom neukotveného MAIC (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison). Interná aj externá validita dôkazu o účinnosti a bezpečnosti ELRA je nízka a tento aspekt je zdrojom extrémnej neistoty.**
 - Účinnosť a bezpečnosť ELRA bola skúmaná v jednoramennej štúdii MagnetisMM-3. Nižšie uvádzame výsledky pre kohortu A, ktorá je relevantnou patientskou populáciou pre toto hodnotenie.

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival):** Medián OS nebol v štúdiu MagnetisMM-3 pre ELRA dosiahnutý. Pravdepodobnosť 15-mesačného prežitia bola 56,7 %. Na základe výsledkov MAIC dosahovala liečba ELRA (po úprave populácie vážením) štatisticky významne lepšie výsledky v OS v porovnaní s TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR) 0,62 (95 % CI: 0,40 – 0,94; p = 0,03).
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** Medián PFS pre kohortu A zo štúdie MagnetisMM-3 nebol dosiahnutý (95 % CI: 9,9 mesiacov – NE). Pri poslednom dátume analýzy bolo cenzurovaných 70 pacientov (56,9 %) a podiel pacientov s PFS bol pri 15-mesačnom sledovaní 50,9 % (95 % CI: 40,9 – 60,0). Na základe výsledkov MAIC dosahovala liečba ELRA štatisticky významný prínos v ukazovateli PFS voči TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou HR 0,32 (95 % CI: 0,20 – 0,49; p < 0,001).
- **Kvalita života:** DR nepredložil komparatívne údaje o kvalite života. V jednoramennej štúdiu bolo podávanie ELRA sprevádzané dočasným poklesom kvality života, po ktorom došlo časom k návratu na hodnoty v počiatočnom stave až k miernemu zlepšeniu oproti počiatočnému stavu. Priemerné výsledky zmeny kvality života oproti počiatočnému stavu nie sú dostupné.
- **Bezpečnosť:** DR nedodal informácie o komparatívnej bezpečnosti ELRA. Bezpečnosť ELRA bola sledovaná iba v jednoramennej štúdiu. Celkový výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa pri liečbe (TEAE, z angl. Treatment Emergent Adverse Events) bol vysoký - aspoň jedna TEAE sa vyskytla u 100 % pacientov, TEAE stupňa 3 alebo 4 u 70,7 %. Nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o bezpečnosti, preto je hodnotenie bezpečnosti obmedzené. Liek Elrexfio bol na európskej úrovni podmienene registrovaný, kým nebudú k dispozícii ďalšie dáta z prebiehajúcich štúdií.
- **Limitácie:** Predložené klinické údaje sú zatažené viacerými nedostatkami a zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je chýbajúca randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. randomised controlled trial, RCT), ktorá by umožnila priame porovnanie s komparátorom. Použitie nezaslepanej štúdie fázy 2 výrazne znižuje kvalitu dôkazu. Hoci DR predložil nepriame porovnanie (MAIC) s komparátorom TPC, nepovažujeme takýto postup za plnohodnotnú náhradu dôkazu na základe RTC. Problematická je aj nezrelosť dát zo štúdie MagnetisMM-3. Interná validita MAIC je zatažená neistotou v súvislosti s obmedzeným množstvom informácií o metodike. Externá validita MAIC je spojená s extrémnou neistotou v súvislosti s výrazne odlišným zložením TPC v štúdiách LocoMMotion a MAMMOTH v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku. Z hľadiska externej validity považujeme za nedostatok aj nesúlad medzi požadovaným IO a dostupným dôkazom.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Elranatamab pri požadovanej výške úhrady [] € za 76 mg balenie a [] € za 44 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol ELRA voči TPC ICUR vo výške []-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 61-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje ELRA ICUR voči TPC vo výške []-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 61-tisíc €/QALY.** ELRA dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC + [] QALY s inkrementálnymi nákladmi vo výške []-tisíc €.

Aby bol liek Elrexfio nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za 76 mg balenie môže byť maximálne vo výške [] € a za 44 mg balenie vo výške [] €, čo predstavuje zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške [] % a zľavu [] % oproti požadovanej výške úhrady [] € za 76 mg balenie a [] € za 44 mg balenie.

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

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Zmena spôsobu modelovania času na liečbu v ramene ELRA (■■■■ €/QALY).
- Zmena podielu pacientov na Q2W dávkovaní ELRA po 24 týždňoch podľa štúdie MagnetisMM-3 (■■■■ €/QALY).
- Zmena spôsobu spôsob modelovania krivky OS v ramene TPC z modelovania aplikáciou HR na OS krivku ELRA, na samostatnú extrapoláciu s použitím dát zo štúdie LocoMMotion s Weibullovým rozdelením (■■■■ €/QALY).
- Zmena nákladov za lenalidomid podľa ZKL z 09/2024 (■■■■ €/QALY).

Ostatné úpravy :

- Zmena nákladov za ixazomib podľa MEA zmluvy (■■■■ €/QALY).

Analýza dopadu na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Elrexfio v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasného počtu pacientov vhodných na liečbu a nejasnej miery budúcej penetrácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie IO o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Elrexfio sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 2.
- NIHO navrhuje zvážiť úpravu textu indikačného obmedzenia, aby zahŕňalo len pacientov v 4. a vyššej línii liečby s relabujúcim a refraktérnym MM. Tento postup je v súlade s dôkazom zo štúdie MagnetisMM-3, prístupom v zahraničných HTA agentúrach a bol použitý tiež v predošlom hodnotení č. 60 v rovnakej indikácii. Zmena je zvýraznená podčiarknutím. Odporúčané znenie IO: „Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce línie liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe.“

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

| | |
|---|------------|
| Podanie žiadosti o kategorizáciu | 30.04.2024 |
| Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 01.05.2024 |
| Zverejnenie projektového protokolu | 02.07.2024 |
| Vydanie odporúčania | 06.09.2024 |
| Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia) | 129 dní |

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

| | |
|---|---|
| <p>Populácia (z angl. Population)</p> | <p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mnohopočetný myelóm • MKCH-10¹: C90.0 • MeSH²: multiple myeloma <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Hradená liečba sa môže indikovať: <ul style="list-style-type: none"> ○ v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, ○ na Klinike hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava – nemocnica sv. Cyrila a Metoda, ○ na Klinike hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin, ○ na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, ○ na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, ○ na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov a ○ v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ) |
| <p>Intervencia (z angl. Intervention)</p> | <p>Elranatamab 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> |

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

| | |
|---|---|
| | <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> |
| Komparátor (z angl. Control) | <p>TPC (z angl. Treatment of Physician's Choice – liečba podľa uváženia lekára), na Slovensku reprezentovaná najmä režimom IxaRd a Pd</p> <p>IxaRd (Ixazomib + lenalidomid + dexametazón)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ixazomib (Ixa) - proteazómový inhibítor, má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu. • Lenalidomid (R) - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek, má mať aj antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 25 mg v 1.-21 deň 28-dňového cyklu. • Dexametazón (d) - kortikosteroid, užíva sa perorálne v dávke 40 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. <p>Pd (pomalidomid + dexametazón)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid - imunomodulátor, má inhibovať proliferáciu a indukovať apoptózu nádorových buniek a má mať antiangiogenetické a proerytropoetické účinky. Podáva sa perorálne v dávke 4 mg v 1.-21. deň 28-dňového cyklu. <p>MeSH: ixazomib, lenalidomide, pomalidomide, dexamethasone</p> |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes) | |
| Klinická účinnosť | <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežítie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežítie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; objektívna miera odpovede) • MRD (z angl. minimal residual disease; minimálna reziduálna choroba) <p>Kvalita života:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. Study design) | |
| Klinická účinnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <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 porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> |

³ 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.

| | |
|--|---|
| | Jednoramenné štúdie |
| Ekonomické hodnotenie | Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje |
| Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia. |

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO⁴ a odporúčania IMWG⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Hodnotenie NIHO č. 60.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed)
- Hodnotenie EMA⁶.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, SÚKL⁸, CDA⁹, HAS¹⁰)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Hodnotenie NIHO č. 60.
- Vstupy od klinických odborníkov, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií.
- Hodnotenie NIHO č. 60.
- Vstupy od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁴ [EHA-ESMO](#) – z angl. European Hematology Association; European Society for Medical Oncology

⁵ [IMWG](#) – z angl. International Myeloma Working Group

⁶ [EMA](#) – z angl. European Medicines Agency

⁷ [NICE](#) – z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁸ [SÚKL](#) – z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

⁹ [CDA](#) – z angl. Canada's Drug Agency

¹⁰ [HAS](#) – z fran. La Haute Autorité de Santé

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 18.6.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Hodnotenia SÚKL, NICE a CDA boli brané ako relevantné podklady pri hodnotení NIHO.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 19.6.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité hodnotenie NIHO č. 60 a ďalšie štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované autormi (MPi, KG) a kontrolované vedúcimi (NK, KK).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 02.07.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (02.07.2024) oslovená Slovenská onkologická spoločnosť, ktorá nám poskytla kontakt na klinické odborníčky. Zároveň sme oslovili aj ďalších odborníkov a odborníčky z centier uvedených v IO. Do hodnotenia sa zapojili štyri klinické odborníčky.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 04.07.2024. So žiadosťou o zapojenie do hodnotenia sme oslovili Asociáciu na ochranu práv pacienta, ktorá následne oslovila Slovenskú myelómovú spoločnosť. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

| Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi | |
|--|--|
| Element ID | Výskumná otázka |
| A0002 | Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia? |
| A0003 | Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie? |
| A0005 | Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov? |
| H0002 | Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov? |
| A0006 | Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť? |
| H0200 | Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom? |
| A0024 | Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi? |
| A0025 | Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi? |
| B0001 | Čo je predmetná technológia a aké má komparátory? |
| B0002 | Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi? |
| A0020 | Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie? |
| A0001 | Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná? |
| A0007 | Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení? |
| A0021 | Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku? |

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

Ochorenie [1,2,3,4]

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

- **Calcium** – zvýšená hladina vápnika v krvi,
- **Renal failure** – zlyhávanie obličiek,
- **Anémia**,
- **Bone disease** – poškodenie kostí.

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

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

Prevalencia MM bola v 07/2023 odhadovaná na 4,6 z 10 000 obyvateľov EÚ a prípady MM tvoria asi 1,32 % prípadov všetkých rakovín v EÚ [5]. MM tvorí o niečo viac ako 17 % hematologických malignít.

Rizikové faktory ochorenia

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

K rizikovým faktorom MM patrí expozícia niektorými chemikáliami (napr. benzén, dioxíny, pesticídy, pohonné látky a výfukové splodiny, riedidlá a čistiace prostriedky) a vírusmi (napr. HIV, vírusy hepatitídy, herpes vírusy, vírus Simian 40).

Riziko vzniku MM je u osôb s prvostupňovým príbuzným s ochorením MM približne 3,7-krát vyššie v porovnaní s bežnou populáciou [4]. Asi 5 – 7 % diagnostikovaných pacientov má príbuzných, u ktorých bol potvrdený MM alebo MGUS. Asi u 20 % pacientov s MGUS sa časom rozvinie MM (ročné riziko je na úrovni 1 %).

Na prognózu pacienta s MM negatívne vplyva nevhodnosť na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), vyšší vek, horší výkonnostný stav, vysoké sérové hodnoty vápnika (> 11,0 mg/dl.) [2].

Prognostický nástroj najčastejšie používaný u pacientov s MM na vyhodnotenie rizika progresie ochorenia a smrti je R-ISS. Ide o revidovaný ISS (z angl. International Staging System – medzinárodný systém štádií). R-ISS kombinuje kritériá pôvodného ISS (beta-2-mikroglobulín a albumín) a nové kritériá (genetické a LDH). Použité kritériá sú zhrnuté na obrázku (Obrázok 1). Podľa štádia R-ISS je celkové prežívanie po 5 rokoch v štádiu I 82 %, v štádiu II 62 % a v štádiu III 40 % [6]. Podľa štádia R-ISS je prežívanie bez progresie po 5 rokoch v štádiu I 55 %, v štádiu II 36 % a v štádiu III 24 % [7].

Obrázok 1: Kritériá pre určenie štádia podľa R-ISS

Standard Risk Factors for MM and the R-ISS

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

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

Zdroj: [6]

Závažnosť a symptómy [1,4]

MM je nevyliciteľné ochorenie, pacienti teda podstupujú liečbu, ktorá navodí remisiu alebo spomalenie progresie ochorenia, ale neskôr nastane relaps a pacienti musia podstupovať ďalšie línie liečby. Výsledky retrospektívnej štúdie ukazujú trend skracovania času do progresie (PFS, z angl. progression-free survival) a celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) s každou nasledujúcou líniou liečby [8]. Príčinou smrti býva samotné ochorenie alebo komplikácie spojené s ochorením či s liečbou. Iba 10 – 15 % pacientov s MM dosahuje prežívanie porovnateľné so všeobecnou populáciou.

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

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

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

Základné diagnostické kritériá pre MM zahŕňajú:

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

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

Aktívny MM sa diagnostikuje pri podiele plazmatických buniek nad 10 % a množstve M-proteínu ≥ 30 g/l a prítomnosti aspoň jedného MDE [1,9]:

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

Kritériá pre hodnotenie klinickej odpovede na liečbu podľa IMWG [10]

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

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

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

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

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

Zdroj: [10], převzaté z [9]

Kritéria pre hodnotenie progresie alebo relapsu podľa IMWG [10]

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

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

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

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V súčasnosti nie sú na Slovensku pre MM dostupné štandardné diagnostické a terapeutické postupy (ŠDTP) schválené Ministerstvom zdravotníctva SR (MZ SR). Uvádzame odporúčania Českej myelómovej skupiny, Slovenskej myelómovej skupiny a Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti zhrnuté v publikácii Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu z roku 2023 [9]. Tieto odporúčania sú v súlade s odporúčaniami IMWG z roku 2021 a ESMO (Z angl. European Society of Medical Oncology – Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu) z roku 2021.

Klinické vyšetrenie

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

Vyšetrenia krvi a moču

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

Zobrazovacie vyšetrenia

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

Biopsia

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

Molekulárna diagnostika

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

Obrázok 3: Prehľad vyšetrení využívaných pri diagnostike MM

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

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

Zdroj: [9]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Diagnostika sa v klinickej praxi na Slovensku podľa vyjadrení nami oslovených odborníčov riadi odporúčaniami Českej myelómovej skupiny, Slovenskej myelómovej skupiny a Myelómovej sekcie Českej hematologickej spoločnosti zhrnutými v publikácii Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu z roku 2023, uvedené vyššie.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

V súčasnosti nie sú na Slovensku pre MM dostupné ŠDTP schválené MZ SR. Manažment pacienta s MM podľa IMWG [10] zahŕňa tieto postupy:

Čakanie a aktívne sledovanie

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

Rádioterapia

V liečbe MM sa rádioterapia používa pri nezvládnuteľnej bolesti kostí, príznakoch kompresie miechy alebo patologických zlomeninách na zmenšenie konkrétneho ložiska [12].

Operačná liečba

Chirurgická liečba sa používa pri zlomeninách dlhých kostí, na stabilizáciu chrbtice alebo pri kompresii miechy [12].

Farmakoterapia

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

Kombinované režimy zahŕňajú:

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

Pri ASCT sa ako myeloablačná terapia podáva melfalan. Pri relapse alebo progresii sa odporúčajú kombinované režimy a prípadne ďalšia ASCT. Ďalšie možnosti liečby sú selinexor, belantamab mafodotín [12].

Autológna transplantácia kmeňových buniek

Podanie kmeňových buniek získaných z periférnej krvi pacienta po indukčnej fáze liečby. V prípade vhodnosti pacienta sa odporúča ASCT, pretože výrazne zlepšuje celkové prežívanie pacientov [12].

Farmakologická liečba podľa odporúčania EHA/ESMO z roku 2021 [13]

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

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

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

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

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

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

Režimy vhodné v druhej línii podľa režimu použitého v prvej línii sumarizuje obrázok nižšie (Obrázok 4). Dôležitou informáciou je citlivosť alebo refraktérnosť voči použitým liečivám. Za refraktérneho sa pacient považuje, ak došlo k progresii počas liečby alebo tesne po ukončení liečby (do 60 dní) [9].

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

V ďalších (3. a vyšších) líniiach sa opäť vyberá režim podľa citlivosti na lenalidomid a bortezomib. V prípade pacientov refraktérnych na všetky tri hlavné skupiny liečiv (imunomodulátor, proteazómový inhibítor a protilátku proti CD38, tzv. triple-refractory, z angl. trojito-refraktérni) sú ďalšie možnosti liečby výrazne obmedzené. Odporúčanou liečbou je Sd (selinexor + dexametazón) alebo belantamab mafodotín, prípadne účasť v klinickej štúdií a liečba experimentálnym liečivom. V čase publikovania odporúčaní EHA/ESMO nebol elranatamab dostupnou možnosťou a preto nie je uvedený v odporúčaníach. V aktuálnom odporúčaní NCCN (z angl. National Comprehensive Cancer Network - americké združenie centier pre liečbu rakoviny) sa elranatamab uvádza ako jedna z preferovaných možností liečby u pacientov po minimálne 4 predchádzajúcich liečbach [14]. Toto odporúčanie je v súlade s registráciou lieku v FDA, ktorá umožňuje elranatamab podávať v 5. a vyššej línii na rozdiel od registrácie v EMA, ktorá uvádza 4. a vyššiu línii. Možnosti liečby v 3. a vyššej línii podľa EHA/ESMO sú zhrnuté na obrázku (Obrázok 5).

Obrázok 4: Odporúčané režimy v druhej línii

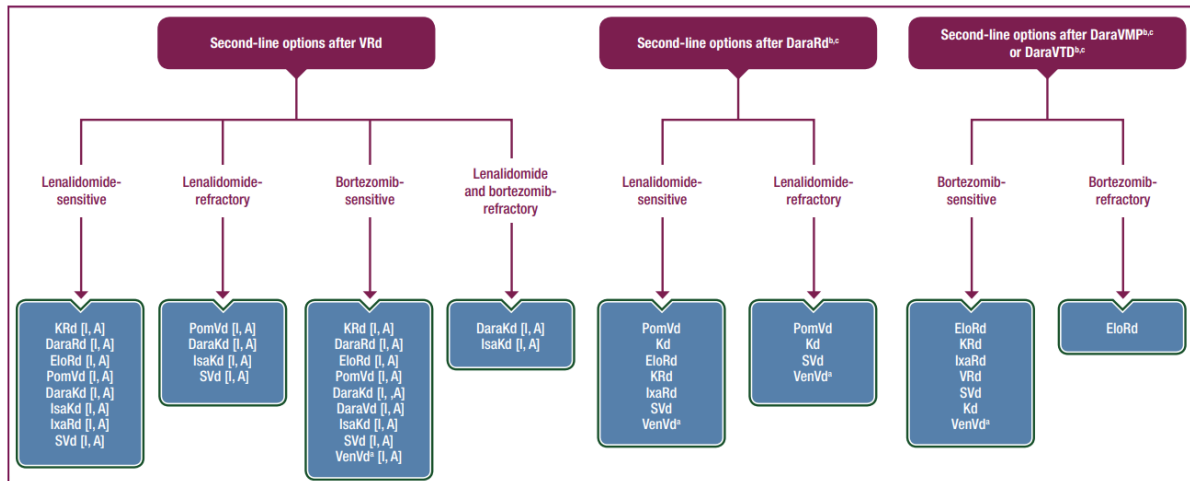


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.
 The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):
 • second-line options after VRd first-line treatment
 • second-line options after DaraRd first-line treatment and
 • second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.
 Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; 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: [13]

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

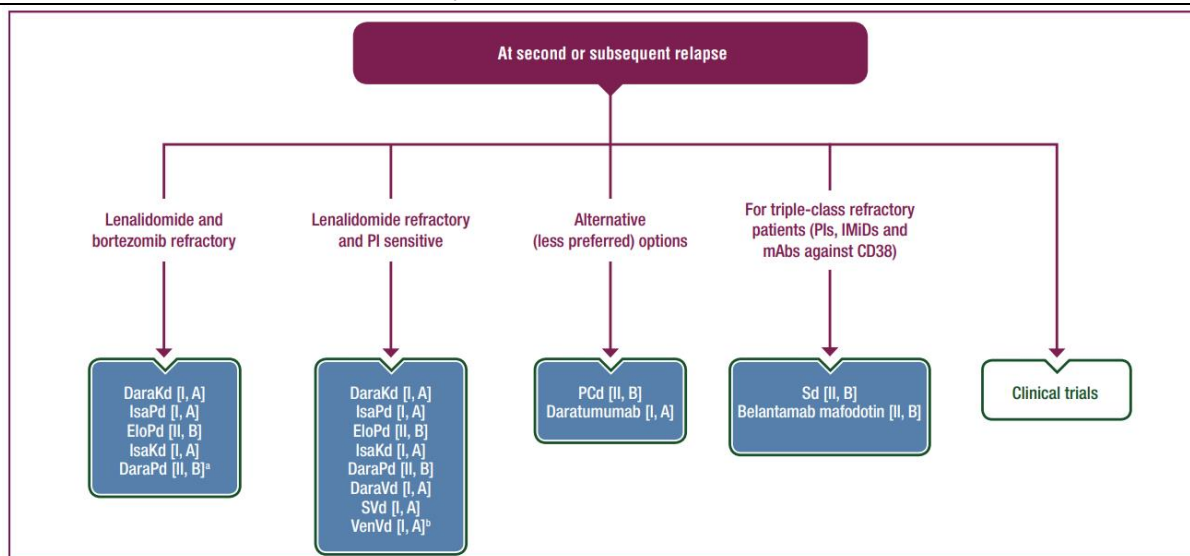


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.
 Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.
^a Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.
^b For patients with t(11;14) or high BCL2 levels.

Zdroj: [13]

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

DR na základe prieskumu z marca a apríla 2024 na 6 slovenských hemato-onkologických centrách predložil zastúpenie liečebných režimov v 4. línii u pacientov s RRMM [15]. Prieskum zahŕňal vyjadrenia 6 odborníkov na manažment dospelých pacientov s MM. Podiely pacientov na jednotlivých terapeutických režimoch sú uvedené ako vážený priemer podielov z jednotlivých pracovísk. Výsledky prieskumu sú nasledovné:

- režim Pd sa používa u [] % pacientov,
- režim IxaRd u [] % pacientov,
- režim DaraVd u [] % pacientov a

- režimy Dara, VCd/VCA d a BSC mali dokopy zastúpenie ■ %.

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

3.4. Opis intervencie (B0001)

Elranatamab (ELRA) [16, 17]

Elranatamab 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. Táto väzba má za následok nasmerovanie T-buniek do bezprostrednej blízkosti plazmatických buniek a ich priamu interakciu. ELRA aktivované T-bunky vedú k uvoľňovaniu prozápálových cytokínov a výsledkom má byť lýza buniek MM.

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 liečebná 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. Pre prehľadnosť uvádzame dávkovaciu schému lieku Elrexfio v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Dávkovacia schéma lieku Elrexfio

| Dávkovací režim | Týždeň/deň | Opis dávky | Dávka |
|---|---------------------------|-------------------|-----------|
| Postupne sa zvyšujúce dávkovanie ^{a,b} | 1. týždeň / 1. deň | Úvodná dávka 1 | 12 mg |
| | 1. týždeň / 4. deň | Úvodná dávka 2 | 32 mg |
| Dávkovanie raz týždenne ^{a,c,d} | 2. až 24. týždeň / 1. deň | Udržiavacia dávka | 76 mg QW |
| Dávkovanie raz za 2 týždne ^{d,e} | Od 25. týždňa: 1. deň | Udržiavacia dávka | 76 mg Q2W |

Vysvetlivky: QW – raz týždenne; Q2W – raz za dva týždne; a: Pred podaním prvých troch dávok lieku Elrexfio je potrebná premedikácia paracetamolom, difenhydramínom a dexametazónom; b: Medzi úvodnou dávkou 1 (12 mg) a úvodnou dávkou 2 (32 mg) sa majú dodržať minimálne 2 dni; c: Medzi úvodnou dávkou 2 (32 mg) a prvou plnou udržiavacou liečebnou dávkou (76 mg) sa majú dodržať minimálne 3 dni; d: Medzi jednotlivými dávkami by sa mal dodržať odstup minimálne 6 dní; e: U pacientov, ktorí dosiahli odpoveď.

Zdroj: [16]

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Použitie lieku Elrexfio v indikácii monoterapia RRMM po aspoň 3 predchádzajúcich liečbach (s ďalšími podmienkami) bolo odporúčané 10/2023 výborom EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [18].

Liek Elrexfio je podmienene registrovaný na európskej úrovni od 12/2023 [19]. Pred riadnou registráciou lieku EMA očakáva záverečnú správu o klinickom skúšaní MagnetisMM-3 (NCT04649359) fázy 2 (Marec 2025). Podmienkou je tiež dodanie výsledkov randomizovaného klinického skúšania MagnetisMM-5 (NCT05020236) fázy 3, v ktorom je porovnávaný účinok ELRA monoterapie a liečby ELRA + Dara s liečbou DaraPd u účastníkov s RRMM, ktorí dostali najmenej jednu predchádzajúcu líniu liečby zahŕňajúcu lenalidomid a proteazómový inhibítor [16].

Elrexfio nemá v indikácii MM status lieku určeného na ojedinelé ochorenia [18].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [16]:

Elrexfio je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relapsovaným a refraktérnym mnohobočným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

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

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Anglicko [20, 21]

NICE (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, anglická HTA agentúra) aktuálne hodnotí liek Elrexfio. V konečnom návrhu usmernenia bolo použitie ELRA odporúčané v indikácii RRMM u dospelých v 4.+ línii po predchádzajúcej liečbe imunomodulačnou látkou, inhibítorom proteazómu a anti-CD38 protilátkou. NICE odporúča podávanie lieku Elrexfio iba pacientom, u ktorých by bol na liečbu inak použitý režim Pd. Návrh odporúčania je tiež podmienený splnením ďalších podmienok uvedených v dohode o riadenom prístupe (z angl. managed access), vrátane dodatočnej zľavy.

Česko [22]

SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) v súčasnosti hodnotí liek Elrexfio v predmetnej indikácii.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje neverejnú úhradu ZP v indikácii RRMM [23]:

- ■■■ € za balenie lieku Elrexfio 1 x 1,1 ml / 44 mg (liek. inj. skl.)(ŠÚKL kód: 5229E), čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade lieku 3 475,66 € vo verejnej lekárni odvodenej z úradne určenej ceny a
- ■■■ € za balenie lieku Elrexfio 1 x 1,9 ml / 76 mg (liek. inj. skl.)(ŠÚKL kód: 5230E), čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade lieku 5 994,55 € vo verejnej lekárni odvodenej z úradne určenej ceny.

Požadovaný je spôsob úhrady lieku A – plne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„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.“

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

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ), ONK (onkológ).

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

Navrhujeme doplnenie indikačného obmedzenia pre ujasnenie líniovosti použitia lieku Elrexfio.

- Problematickým bodom je znenie IO, v ktorom je ELRA možné indikovať u pacientov, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe. V žiadosti o súčinnosť č. 1 sme DR požiadali o vysvetlenie navrhovaného IO lieku Elrexfio z pohľadu požadovanej línie. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.1 uviedol, že sa domnieva, že časť pacientov, ktorí sú napríklad v 1.línii liečby liečení režimom DaraVTd (splnenie podmienky troch predchádzajúcich liečob vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky) a následne progredujú (splnenie podmienky relapsu) a následne nedosahujú požadovanú liečebnú odpoveď na následnej (druhej) línii liečby (splnenie podmienky refrakterity) sa môže stať vhodných na liečbu ELRA už v 3. línii liečby.
- V scenári NIHO pracujeme s predpokladom indikovania ELRA po troch predošlých líniiach liečby. Dôvody uvádzame v bodoch nižšie:
 - Predpoklad uvažovania pacientov v skoršej ako v 4. línii nie je v súlade s nastavením DR a NIHO v hodnotení č. 60 pri rovnakom znení IO. V rámci hodnotenia č. 60 v rovnakej indikácii DR uvažoval, že vhodní na liečbu sú pacienti, ktorým by bol TAL podaný v 4.+ línii. Odhad počtu vhodných pacientov v hodnotení pre liek Elrexfio je takmer ■■■-násobne ■■■ ako v prípade hodnotenia č. 60 pre liek TAL.

- Dôkaz pochádzajúci zo štúdie MagnetisMM-3 nie je možné uplatniť pre pacientov v 2.+ línii, keďže 96 % podiel pacientov absolvoval minimálne 3 predošlé línie.
- Inklúzne kritériá štúdie MagnetisMM-3, ktorú používa DR ako zdroj dôkazu účinnosti a bezpečnosti ELRA, sú užšie ako znenie IO. V štúdiu MagnetisMM-3 museli byť pacienti refraktérni na každú z jednotlivých liečob (IMiD, PI a CD38 protilátku) a preukázať tiež relaps/refraktérnosť na poslednej liečbe.
- NICE a CDA odporúčajú použitie ELRA na liečbu RRMM u dospelých po troch a viacerých predošlých líniiach liečby (zahrňujúcich IMiD, PI a CD38 protilátku) [24, 25].
- FDA odporúča použitie ELRA po 4 predošlých líniiach liečby [26].

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti hodnotíme liek Elrexfio pre 4.+ líniu liečby RRMM. Znenie IO odporúčame upraviť pre ujasnenie líniovosti použitia lieku Elrexfio (doplnenie IO podľa NIHO je podčiarknuté):

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce línii liečby vrátane imunomodulačnej látky, inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe...“

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

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

Režim IxaRd (Ixazomib + lenalidomid + dexametazón)

Ixazomib (Ixa) je liečivo zo skupiny proteazómových inhibítorov. Má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Na Slovensku je kategorizovaná perorálna forma pod názvom Ninlaro [27]. Ixa je indikovaný v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom v 2. línii u pacientov s vysokorizikovým cytogenetickým profilom a v 3. a 4. línii u pacientov s RRMM, ktorí nie sú vhodní na liečbu bortezomibom. Odporúčaná dávka je 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu [28].

Lenalidomid (R) patrí medzi imunomodulačné liečivá. Väzbou na E3 ubikvitín kinázový komplex a proteíny Aiolos a Ikaros má inhibovať proliferáciu a navodzovať apoptózu. Má mať aj antiangiogenetickú a proerythropoetickú aktivitu a má zvyšovať aktivitu T-buniek a NK buniek (z angl. natural killers - prirodzení zabíjači). Je dostupný v perorálnej forme. Odporúčaná dávka je 25 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu [29].

Dexametazón (d) je glukokortikoid s protizápalovým, antialergickým, antipyretickým a imunosupresívnym účinkom [30]. S výnimkou stavov, u ktorých nie je možné podávať inú liečbu, sa dexametazón podáva vždy v kombinácii. Odporúčaná dávka je 40 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu.

Režim Pd (Pomalidomid + dexametazón)

Pomalidomid (P) patrí medzi imunomodulačné liečivá. Má pôsobiť rovnakým mechanizmom ako lenalidomid. Má pôsobiť cytotoxicky aj na línie buniek rezistentné voči lenalidomidu. Na Slovensku je hradený na liečbu RRMM v 4. línii u pacientov, ktorí predtým absolvovali liečbu bortezomibom a lenalidomidom a nie sú vhodní na ďalšiu liečbu bortezomibom [27]. Odporúčaná dávka je 4 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu [31].

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Komparátor TPC (IxaRd, Pd) navrhnutý DR akceptujeme. Zastúpenie liečebných režimov v klinickej praxi na Slovensku z prieskumu DR [15] sumarizuje Tabuľka 3. Podrobnejšiu diskusiu k výberu relevantných komparátorov uvádzame nižšie:

- Liečivá ixazomib (Ixa), lenalidomid (R), dexametazón (d), pomalidomid (P) sú na Slovensku v danej indikácii kategorizované a sú súčasťou odporúčaní. Podľa výsledkov prieskumu predloženého DR majú režimy obsahujúce tieto liečivá relevantné zastúpenie v klinickej praxi.

- Predpoklad o použití Dara v 4. línii sme overovali pri hodnotení liečiva Talvey (NIHO hodnotenie č. 60) [32]. Na základe prieskumu DR v hodnotení liečiva Talvey z roku 2022, nemal režim s Dara v klinickej praxi na Slovensku relevantné zastúpenie v 4+ línii. Oslovení odborníci a odborníčky v danom hodnotení nevylúčili možnosť podania Dara (v monoterapii alebo režime DaraVd) v 4. línii aj pacientom predliečeným Dara v predošlých líniiach liečby (teda cieľovej populácii pre TAL a ELRA). Tieto režimy uviedli ako kategorizované alternatívy pre 4. línii. Zhodli sa však, že by sa priklonili k použitiu Dara v 3. línii a dominantné postavenie v 4. línii má režim Pd. Odborníci potvrdili aj používanie režimu lxaRd. Na základe týchto informácií z klinickej praxe, sme pri hodnotení liečiva TAL akceptovali komparátor TPC zložený z režimov Pd a lxaRd podľa výberu DR.
- DR v rámci hodnotenia liečiva ELRA poskytol aktuálnejší prieskum uskutočnený v 03 – 04/2024. Prieskum zahŕňa 6 pracovísk a vyjadrenia 6 odborníkov na manažment dospelých pacientov s MM pôsobiach v ambulantnej praxi v hemato-onkologických centrách na Slovensku. Výsledky prieskumu týkajúce sa používaných liečebných režimov u pacientov v 4. línii liečby MM sumarizuje Tabuľka 3. Režim DaraVd má podľa prieskumu v 4. línii relevantné zastúpenie ■■■ % [15]. Podiel pacientov spĺňajúcich podmienku predliečenia tromi rôznymi skupinami liečiv (z angl. triple-class exposed TCE) bol podľa prieskumu v 4. línii ■■■ %. Z uvedených dát vyplýva, že opätovná liečba režimom obsahujúcim Dara ■■■ v klinickej praxi na Slovensku relevantné zastúpenie. Klinickí odborníci však v rovnakom dokumente uviedli, že opakovaná liečba režimom obsahujúcim Dara nie je na Slovensku štandardne preplácaná zdravotnými poisťovňami, napriek tomu, že v indikačnom obmedzení nie je opakované podávanie Dara alebo kombinácie obmedzené. Skutočnosť, o nepreplácaní opakovanej liečby Dara (v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami) zdravotnými poisťovňami bola potvrdená aj nami oslovenými klinickými odborníkmi. Na základe týchto údajov nepovažujeme režim DaraVd za súčasť komparátoru TPC. Tento predpoklad je spojený s neistotou, nakoľko nie je jasné, z čoho zdravotné poisťovne pri posúdení spôsobilosti na opakovanú liečbu režimom DaraVd vychádzajú. V SPC lieku Darzalex nie je možnosť opätovnej liečby vo vyšších líniiach vylúčená.

Tabuľka 3: Zastúpenie jednotlivých terapeutických režimov v 4. línii liečby MM podľa prieskumu DR

| Terapeutický režim v 4. línii liečby RRMM | Zastúpenie |
|--|------------|
| IRd (ixazomib + lenalidomid + dexametazón) | ■■■ |
| Pd (pomalidomid + dexametazón) | ■■■ |
| VCD (bortezomib + cyklofosfamid + dexametazón) / VCAD (bortezomib + antracyklín + cyklofosfamid + dexametazón) | ■■■ |
| DaraVd (daratumumab + bortezomib + dexametazón) | ■■■ |
| Daratumumab (monoterapia) | ■■■ |
| BSC | ■■■ |
| Spolu | ■■■ |

Zdroj: [15]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

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

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

DaraVd (daratumumab + bortezomib + dexametazón) je odporúčanou možnosťou v EHA/ESMO odporúčaníach a je kategorizovaný na Slovensku pre použitie aj v 3. a 4. línii. Liečivo daratumumab (Dara) je na Slovensku kategorizované na liečbu v 3. alebo 4. línii v kombinácii DaraVd alebo v monoterapii u pacientov po liečbe proteazómovým inhibítorom a imunomodulátorom. Opakovaná liečba režimom obsahujúcim Dara nie je podľa našich informácií štandardne preplácaná zdravotnými poisťovňami. Podrobnejšiu diskusiu sme uviedli vyššie.

Daratumumab v monoterapii je odporúčanou možnosťou v EHA-ESMO a na Slovensku je hrađený na liečbu RRMM v 3. a 4. línii u pacientov, ale na základe prieskumu zastúpenia liečených režimov v klinickej praxi na Slovensku, ktorý bol dodaný DR možno konštatovať nízke zastúpenie (■ %). Nami oslovené klinické odborníčky navyše potvrdili, že opakovaná liečba Dara nie je preplácaná zdravotnými poisťovňami.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Talvey (TAL) - v súčasnosti na Slovensku prebieha proces kategorizácie liečiva TAL v predmetnej indikácii (ID konaní: 31172, 31173). Keďže v čase začiatku plynutia lehoty na vydanie hodnotenia pre ELRA nebolo v konaní k liečivu TAL pozitívne rozhodnutie vo veci kategorizácie právoplatné a podľa dostupných informácií nie je podávaný na výnimky, nepovažujeme TAL za relevantný komparátor.

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. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba ELRA preukázala štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v porovnaní s komparátorom TPC v 4.+ línii liečby relabujúceho a refraktérneho mnohopočetného myelómu (RRMM). Prínos ELRA voči TPC bol dokázaný nepriamym porovnaním prostredníctvom neukotveného MAIC (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison). Interná aj externá validita dôkazu o účinnosti a bezpečnosti ELRA je nízka a tento aspekt je zdrojom extrémnej neistoty.

Medián celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) pri 15-mesačnom sledovaní v **jednoramennej štúdií MagnetisMM-3 nebolo možné** v kohorte A, ktorá je relevantnou pacientskou populáciou pre toto hodnotenie, **určiť z dôvodu nízkeho počtu udalostí**. Pravdepodobnosť 15-mesačného prežitia bola 56,7 %.

Na základe výsledkov MAIC dosahovala liečba ELRA (po úprave populácie vážením) štatisticky **významne lepšie výsledky v OS v porovnaní s TPC** zo štúdie LocoMMotion s hodnotou pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR) 0,62 (95 % CI: 0,40 – 0,94; p = 0,03) a v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH s hodnotou HR 0,49 (95 % CI: 0,33 – 0,71; p < 0,001).

V primárnom ukazovateli morbidity **objektívna miera odpovede** (z angl. objective response rate, ORR) bola v kohorte A štúdie MagnetisMM-3 dosiahnutá miera odpovede na úrovni 61,0 % (95 % CI: 51,8 – 69,6; p < 0,0001). Kompletnú odpoveď (z angl. complete response, CR) alebo lepší výsledok dosiahlo 35,0 % pacientov.

Na základe výsledkov MAIC dosiahlo **ORR 69,4 % pacientov liečených ELRA a 31,9 % pacientov liečených TPC zo štúdie LocoMMotion so štatisticky významným rozdielom 37,52** (95 % CI: 26,20 – 48,83; p = 0,05). Pacienti liečení ELRA majú podľa MAIC takmer 5-násobne vyššiu šancu dosiahnuť ORR v porovnaní s pacientami užívajúcimi TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou pomeru šancí (z angl. odds ratio, OR) na úrovni 4,85 (95 % CI: 2,85 – 8,23; p = 0,05). Štatisticky významný prínos v ORR bol dokázaný aj v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH.

Medián prežívania bez progresie PFS (mPFS) pre kohortu A zo štúdie MagnetisMM-3 **nebol dosiahnutý** (95 % CI: 9,9 mesiacov – NE). Pri poslednom dátume analýzy bolo cenzurovaných 70 pacientov (56,9 %) a podiel pacientov s PFS bol pri 15-mesačnom sledovaní 50,9 % (95 % CI: 40,9 – 60,0).

Na základe výsledkov neukotvenej MAIC dosahovala liečba ELRA štatisticky významný prínos v ukazovateli PFS voči TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou HR 0,32 (95 % CI: 0,20 – 0,49; p < 0,001). Ešte

výraznejší rozdiel v PFS bol dosiahnutý v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH s hodnotou HR 0,25 (95 % CI: 0,17 – 0,37; p < 0,001).

V kohorte A štúdie MagnetisMM-3 bolo podávanie ELRA sprevádzané dočasným poklesom **kvality života**, po ktorom došlo časom k návratu na hodnoty v počiatočnom stave až k miernemu zlepšeniu oproti počiatočnému stavu. Priemerné výsledky zmeny kvality života oproti počiatočnému stavu nie sú dostupné. **Nie je k dispozícii porovnanie s komparátorom, keďže štúdia MagnetisMM-3 bola jednoramenná a teda bez kontrolného ramena.**

Nie sú k dispozícii údaje o komparatívnej bezpečnosti. U všetkých pacientov z kohorty A štúdie MagnetisMM-3 bol zaznamenaný aspoň jeden TEAE, pričom u väčšiny (70,7 %) boli zaznamenané TEAE 3. alebo 4. stupňa. Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov a chýbajúce porovnanie je hodnotenie bezpečnosti obmedzené.

EMA udelila lieku Elrexfio na základe predbežných výsledkov štúdie MagnetisMM-3 **podmienečnú registráciu**, kým nebudú k dispozícii dáta z RCT porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť ELRA v kombinácii pre skoršiu líniu liečby. Podmienečná registrácia bola udelená z dôvodu nenaplnenej medicínskej potreby pre pacientov liečených viacerými typmi liečiv s ohľadom na pozitívny pomer prínosu a rizika a očakávané výsledky, ktoré by mali potvrdiť účinnosť a bezpečnosť ELRA.

Predložené klinické údaje sú zaťažené viacerými nedostatkami a zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je chýbajúca RCT štúdia, ktorá by umožnila priame porovnanie s komparátorom. Použitie nezaslepenej štúdie fázy 2 výrazne znižuje kvalitu dôkazu. Hoci DR predložil nepriame porovnanie (MAIC) s komparátorom TPC, nepovažujeme takýto postup za plnohodnotnú náhradu dôkazu na základe RTC. Problematická je aj nezrelosť dát zo štúdie MagnetisMM-3 či porovnanie voči TPC zo štúdie MAMMOTH, v ktorej neboli reportované viaceré dôležité patientske charakteristiky a údaje o účinnosti pochádzajú výlučne z americkej populácie. Interná validita MAIC je zaťažená neistotou v súvislosti s obmedzeným množstvom informácií o metodike.

Z hľadiska **externej validity** považujeme za nedostatok nesúlad medzi požadovaným IO a dostupným dôkazom. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“. Externá validita MAIC je spojená s extrémnou neistotou v súvislosti s výrazne odlišným zložením TPC v štúdiách LocoMMotion a MAMMOTH v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku.

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s RRMM, u ktorých bol podávaný ELRA v monoterapii a niektorý z komparátorov. Štúdie, ktoré by spĺňali tieto kritériá neboli dohľadané. Do úvahy boli preto brané aj nekontrolované štúdie nižšej fázy. Kritériám zodpovedali 2 štúdie, z ktorých jedna (NCT03269136) bola fázy 1 a teda kvôli nižšej úrovni dôkazu sme ju nezahrnuli do hodnotenia [33]. Popis jedinej relevantnej štúdie je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť ELRA pomocou nepriameho porovnania metódou MAIC (z angl. matching-adjusted indirect comparison, nepriame porovnanie upravené párovaním). Výsledky štúdie MagnetisMM-3 sú takto porovnávané s výsledkami dvoch štúdií z reálnej klinickej praxe pacientov s MM, ktorí spĺňali kritérium TCE: LocoMMotion (NCT04035226) a MAMMOTH. V oboch štúdiách bol podávaný niektorý z režimov liečby považovaných za štandardnú starostlivosť liečby MM vo svete.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NCT | Poznámka | Intervencia | Komparátor | Počet pacientov | Stav |
|-------------|--------------|-------------|------------|-----------------|--------------|
| NCT04649359 | MagnetisMM-3 | ELRA | - | 187 | Prebiehajúca |

Zdroj: [34]

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia MagnetisMM-3 [34]

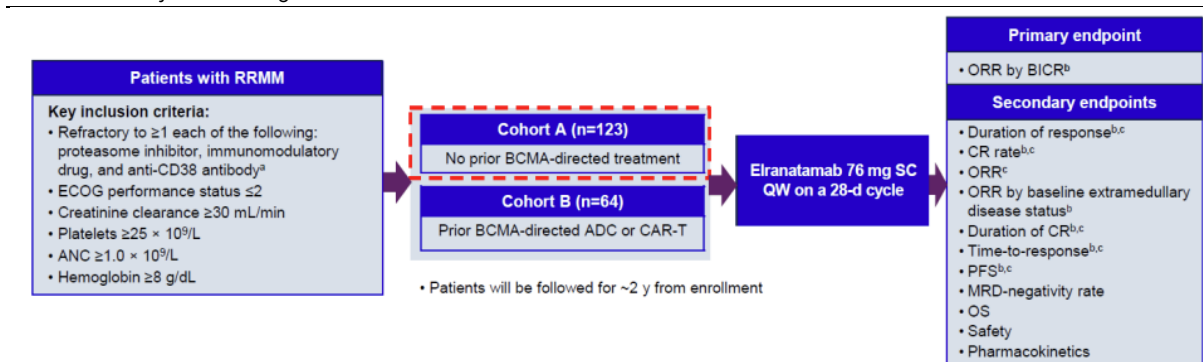
Štúdia MagnetisMM-3 je jednoramenná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 2. Cieľom štúdie bolo hodnotenie účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky ELRA v monoterapii u dospelých pacientov s RRMM,

ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce liečby (vrátane imunomodulátora, proteazómového inhibítora a protilátky voči CD38) a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas užívania poslednej liečby. Pacienti boli v závislosti od predchádzajúcej liečby zameranej na BCMA rozdelení do dvoch skupín:

- Kohorta A (n = 123) pozostávala z BCMA-naivných pacientov
- Kohorta B (n = 64) pozostávala z pacientov, ktorí dostali predchádzajúcu liečbu zameranú na BCMA.

Úvodný dávkovací režim zahŕňal postupné zvyšovanie dávky ELRA. Pacientom bol podaný ELRA 12 mg v 1. deň liečby a 32 mg v 4. deň liečby. Od 8. dňa bola pacientom podávaná fixná udržiavacia dávka 76 mg ELRA raz za týždeň. ELRA sa podával subkutánne do oblasti brucha, s preferenciou horných kvadrantov. Pacienti mohli pokračovať v liečbe až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity, odvolania súhlasu alebo ukončenia štúdie. V prípade, že pacienti odpovedali na liečbu (dosiahli aspoň parciálnu odpoveď podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny pre liečbu myelómu udržiavanú minimálne 2 mesiace) po absolvovaní 24 týždňov liečby, frekvencia dávkovania sa mohla znížiť na podávanie liečiva raz za 2 týždne. Sponzorom štúdie bola firma Pfizer.

Obrázok 6: Dizajn štúdie MagnetisMM-3



Zdroj: [34]

MAIC (Mol et al.) [35]

Nepriame porovnanie metódou MAIC predložené DR porovnáva účinnosť ELRA voči TPC u pacientov s RRMM po minimálne 3 predchádzajúcich liečbach/relapsoch. Štúdie s TPC použité na nepriame porovnanie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Podiel jednotlivých liečob, ktoré boli štúdiu LocoMMotion podávané ako TPC u viac ako 5 % pacientov, uvádzame v tabuľke (Tabuľka 6). Najčastejšie podávaným režimom bol Kd (13,7 %). Režimy Pd a IxaRd, ktoré sú súčasťou TPC na Slovensku spolu mali zastúpenie 16,9 % (11,3 % Pd, 5,6 % IxaRd). Zastúpenie TPC zo štúdie MAMMOTH nie je dostupné.

Tabuľka 5: Prehľad klinických štúdií s vybranými charakteristikami zahrnutých v MAIC

| Číslo klinickej štúdie | Poznámka | Intervencia | Komparátor | Počet pacientov | Zdroj |
|------------------------|--------------|-------------|------------|------------------|----------|
| NCT04649359 | MagnetisMM-3 | ELRA | - | 123 ^a | [34, 36] |
| NCT04035226 | LocoMMotion | TPC | - | 248 | [37,38] |
| - | MAMMOTH | TPC | - | 177 | [39] |

^a Počet pacientov v kohorte A

Zdroj: [35]

Tabuľka 6: Prehľad najčastejších liečob u pacientov v štúdiu LocoMMotion

| Liečebný režim | Počet pacientov | Podiel pacientov (%) |
|---|-----------------|----------------------|
| Karfilzomib–dexametazón (Kd) | 34 | 13,7 |
| Pomalidomid–cyklofosfamid–dexametazón (PCd) | 33 | 13,3 |
| Pomalidomid–dexametazón (Pd) | 28 | 11,3 |
| Ixazomib–lenalidomid–dexametazón (IxaRd) | 14 | 5,6 |

Poznámka: tučným písmom vyznačené režimy relevantné na Slovensku; Uvedené sú režimy so zastúpením > 5 %.

Zdroj: [38]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [34]

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

Morbidita [34, 35]

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od podania prvej dávky liečiva v štúdiu do progresie ochorenia. **Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD)** je definovaná prostredníctvom kritérií IMWG. Reportované výsledky sú založené na hodnotení BICR (z angl. Blinded Independent Central Review - Zaslepená nezávislá centrálna recenzia). Ukazovateľ PFS bol sledovaný ako sekundárny ukazovateľ štúdie MagnetisMM-3.

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

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

Reportované výsledky sú založené na hodnotení BICR. ORR bola primárnym ukazovateľom štúdie MagnetisMM-3.

MRD (z angl. minimal residual disease – minimálna reziduálna choroba) negativita bola definovaná ako MRD nižšia než 10^{-5} . MRD negativita s citlivosťou 10^{-5} znamená, že bola nájdená menej ako 1 nádorová bunka na 100 000 buniek kostnej drene. Podiel pacientov, ktorí dosiahli MRD negativitu, bol sledovaný ako sekundárny ukazovateľ štúdie MagnetisMM-3.

V štúdiách LocoMMotion a MAMMOTH (súčasťou MAIC) boli sledované ukazovatele účinnosti: ORR, CR, PFS a OS.

Kvalita života [34]

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

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

V nepriamom porovnaní nebola kvalita života zahrnutá.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [34,35,37]

Do štúdie MagnetisMM-3 boli zaradení pacienti vo veku od 18 rokov s RRMM s ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group – Východná kooperačná onkologická skupina) skóre 0 – 2. Zaradení pacienti museli absolvovať a byť refraktérni aspoň na 3 predchádzajúce liečby, ktoré museli obsahovať minimálne jeden PI, jednu IMiD a jednu anti-CD38 protilátku. U pacientov zaradených do štúdie musel byť zaznamenaný relaps alebo refraktérnosť na

posledný anti-MM režim. Do štúdie MangetisMM-3 neboli zaradení pacienti s SMM, aktívnou plazmocytárnou leukémiou, amyloidózou, syndrómom POEMS (z angl. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes; polyneuropatia, organomegália, endokrinopatia, monoklonálny proteín, kožné zmeny), aktívnou nekontrolovanou bakteriálnou, plesňovou alebo vírusovou infekciou, aktívnou malignitou v predošlých 3 rokoch od zaradenia do štúdie (okrem adekvátne liečenej bazocelulárnej alebo skvamocelulárnej rakoviny kože alebo karcinómu in situ). Pacienti nemohli absolvovať transplantáciu kmeňových buniek do 12 týždňov pred zaradením do štúdie. Exklúznym kritériom bolo tiež predchádzajúce podanie skúmaného lieku v priebehu 30 dní alebo piatich polčasov rozpadu danej látky pred prvou dávkou ELRA (podľa toho, čo je dlhšie).

V štúdiách LocoMMotion a MAMMOTH, ktoré sú súčasťou MAIC, boli zahrnutí dospelí pacienti s RRMM. V prípade štúdie LocoMMotion museli pacienti absolvovať minimálne tri línie liečby alebo byť refraktérni na liečbu PI a IMID. Podmienkou zaradenia do štúdie LocoMMotion bolo tiež ECOG skóre 0 – 1. Do štúdie MAMMOTH boli zaradení pacienti refraktérni na anti-CD38 protilátku s dôkazom progresie ochorenia podľa IMWG.

Opis populácie zo štúdií [34, 35, 36, 38, 39]

V štúdiu MagnetisMM-3 bol medián veku pacientov zaradených do štúdie 68 rokov a zastúpenie mužov bolo 52,4 %. Medián počtu predchádzajúcich liečebných línií bol 5, pričom všetci pacienti absolvovali liečbu aspoň jedným PI, IMID a anti-CD38 a 96,8 % pacientov bolo trojito-refraktérnych.

Pre hodnotenia je relevantnou patientskou populáciou kohorta A zo štúdie MagnetisMM-3, v ktorej pacienti neboli v minulosti liečení BCMA, keďže na Slovensku aktuálne takáto liečba nie je štandardne hrazená VZP. V nepriamom porovnaní MAIC boli individuálne patientske charakteristiky zo štúdie MagnetisMM-3 pre kohortu A (pacienti naivní na liečbu BCMA) vyvážené tak, aby zodpovedali patientskym charakteristikám zo štúdií LocoMMotion a MAMMOTH. Pri porovnaní s populáciou v štúdiu LocoMMotion boli patientske populácie vyvážené na základe veku, váhy, mediánu času od stanovenia diagnózy, ISS štádia ochorenia, prítomnosti extramedulárneho ochorenia, počtu predchádzajúcich línií liečby, ECOG výkonnostného stavu, hodnoty klírensu kreatinínu a pentarefraktérneho stavu pacientov. DR používa ako dôkaz účinnosti ELRA vo farmako-ekonomickom modeli porovnanie voči patientskej populácii zo štúdie LocoMMotion. V prípade štúdie MAMMOTH neboli reportované viaceré patientske charakteristiky.

Základná charakteristika patientskych populácií zo štúdií LocoMMotion, MAMMOTH a MagnetisMM-3 (kohorta A) pred vyvážením je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v MAIC

| Charakteristiky pacientov | MagnetisMM-3 (Kohorta A; n= 123) | LocoMMotion (n= 248) | MAMMOTH (n= 177) |
|---|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Vek | 68 | 68 | 65 |
| Podiel mužov | 55 % | 54 % | 53 % |
| Medián času od diagnózy v rokoch | 6,1 | 6,3 | 4,8 |
| ISS štádium | | | |
| Štádium I | 28 % | 28 % | - |
| Štádium II | 38 % | 28 % | - |
| Štádium III | 20 % | 31 % | 28 % |
| ECOG stav | | | |
| 0 | 37 % | 25 % | - |
| 1 | 58 % | 73 % | - |
| ≥2 | 6 % | 2 % | - |
| Prítomnosť extramedulárneho ochorenia | 32 % | 13 % | - |
| Medián počtu predošlých liečebných línií | 5 | 4 | 5 |
| Klírens kreatinínu (≤60) | 30 % | 38 % | |
| Status predošlej liečby | | | |
| Podiel TCR ^a | 97 % | 74 % | - |
| Podiel pacientov refraktérnych na 5 druhov liečob | 42 % | 18 % | 30 % |
| Podiel pacientov vystavených 5 druhom liečob | 71 % | - | 58 % |

Vysvetlivky: TCR stav nebolo možné upraviť v MAIC z dôvodu výslednej malej efektívnej veľkosti vzorky

Zdroj: [35]

4.2.4 Čas analýzy dát

Medián dĺžky sledovania v štúdiu MagnetisMM-3 pri poslednom dátume analýzy (DCO - z angl. Data Cut-Off) v marci 2023 predstavoval 14,7 mesiacov [36]. Údaje z tohto obdobia sú použité aj v predloženej verzii MAIC. V štúdiu LocoMMotion bol medián dĺžky obdobia sledovania 26,4 mesiacov (DCO: 10/2022) [38]. Predložená verzia MAIC je z decembra 2023 a zahŕňa najnovšie dostupné DCO [35].

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [35, 36]

Medián OS (mOS) pre kohortu A zo štúdie MagnetisMM-3 nebol pri 15 mesačnom sledovaní dosiahnutý (95% CI: 13,9 mesiaca – NE). Pravdepodobnosť 15-mesačného prežitia bola 56,7 %.

Na základe neukotveného MAIC bol medián OS pri 15-mesačnom sledovaní pre kohorty TPC po úprave vážením 13,8 mesiacov v štúdiu LocoMMotion a 8,6 mesiacov v štúdiu MAMMOTH. Liečba ELRA dosahovala po úprave populácie vážením štatisticky významne lepšie výsledky v OS v porovnaní s TPC s hodnotou HR 0,62 (95 % CI: 0,40 – 0,94; p= 0,03) v porovnaní s populáciou zo štúdie LocoMMotion a 0,49 (95 % CI: 0,33–0,71; p< 0,001) v porovnaní s populáciou zo štúdie MAMMOTH. Výsledky uvádzame pre prehľadnosť v tabuľke (Tabuľka 8). Poolované výsledky porovnania voči TPC zo štúdiu LocoMMotion a MAMMOTH neboli v MAIC reportované. V prípade OS sa vizuálne javí porušený predpoklad proporcionality rizík, keďže v prvých mesiacoch dochádza ku kríženiu KM kriviek ELRA a kontrolného ramena (Obrázok 7, Obrázok 8).

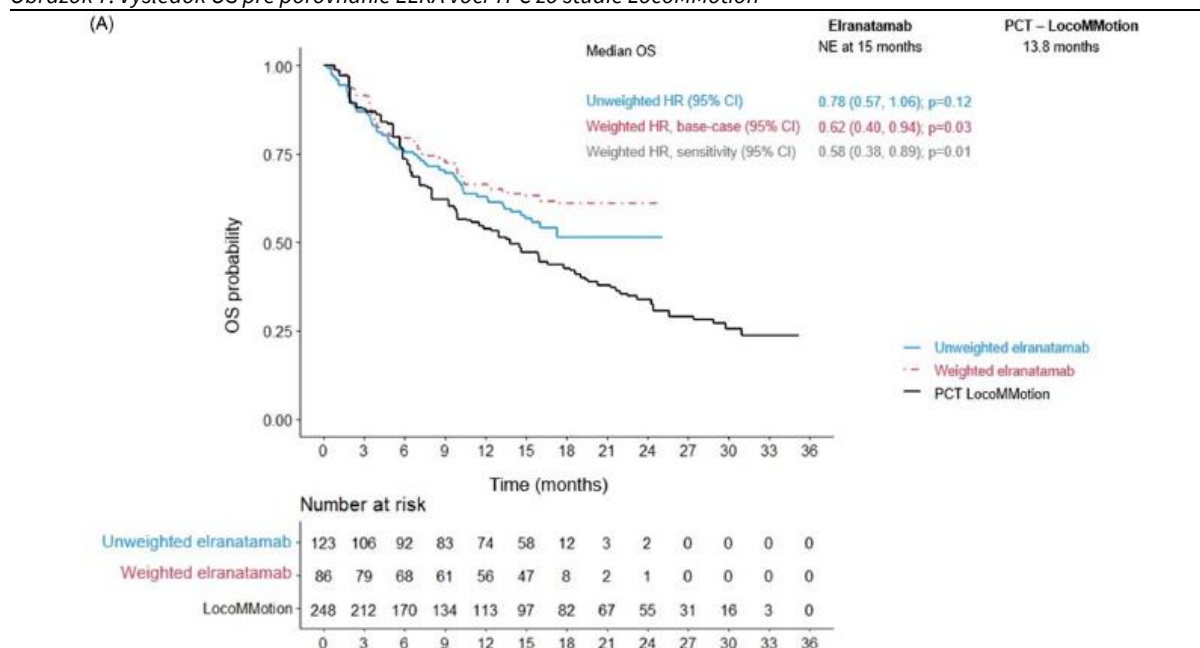
Tabuľka 8: Výsledky nepriameho porovnania ELRA vs TPC v ukazovateli OS

| Celkové prežívanie (OS) | ELRA | | TPC | |
|--|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|
| | MagnetisMM-3 (kohorta A) | LocoMMotion | MAMMOTH | |
| ESS = 86 ^a , 111 ^b | | n = 248 | n = 177 | |
| mOS ^b | NE | 13,8 mesiacov | 8,6 mesiacov | |
| OS HR (95 % CI; p) | - | 0,62 (0,40 – 0,94; p=0,03) | 0,49 (0,33 – 0,71; p<0,001) | |

Vysvetlivky: ESS = z angl. effective sample size, efektívna veľkosť vzorky, a= ESS použitá pre porovnanie voči TPC zo štúdie LocoMMotion, b= ESS použitá pre porovnanie voči TPC zo štúdie MAMMOTH

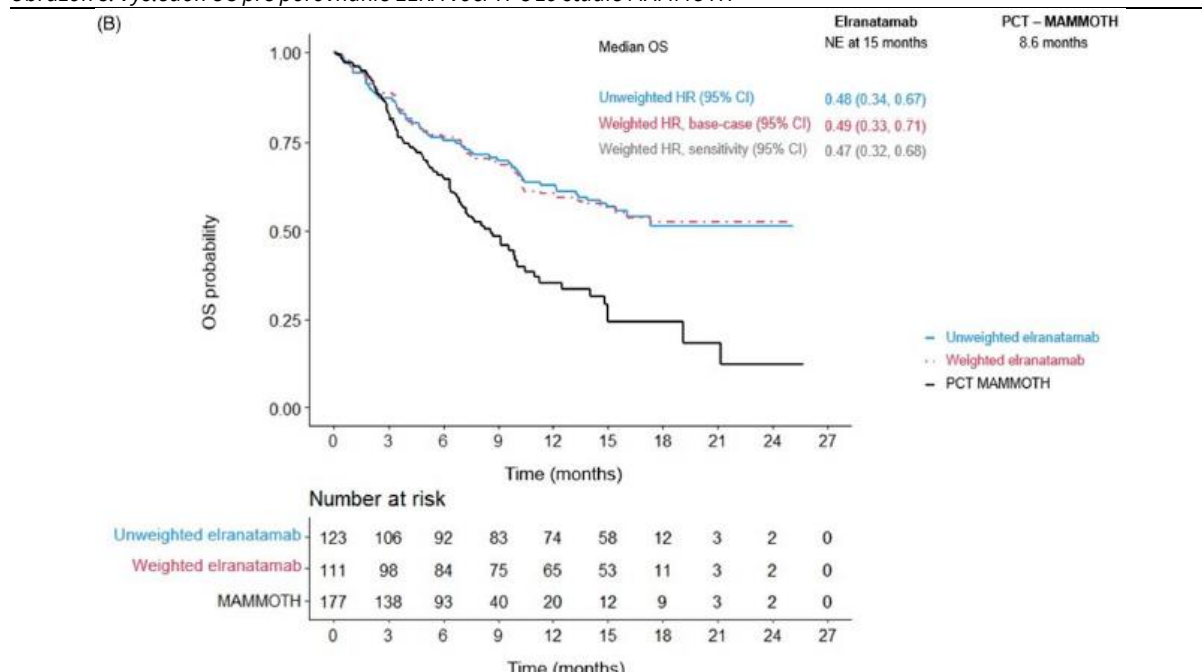
Zdroj: [35]

Obrázok 7: Výsledok OS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie LocoMMotion



Zdroj: [35]

Obrázok 8: Výsledok OS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie MAMMOTH



Zdroj: [35]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Objektívna miera odpovede (ORR) [34, 35, 36]

ORR na liečbu ELRA v celkovej populácii štúdie MagnetisMM-3 podľa BICR bola 51,9 % (95 % CI: 44,5 – 59,2). V kohorte A, ktorá je relevantnou patientskou populáciou pre toto hodnotenie bola ORR na úrovni 61,0 % (95 % CI: 51,8 – 69,6; $p < 0,0001$). CR alebo lepší výsledok bol v kohorte A dosiahnutý u 35,0 % pacientov.

Na základe výsledkov neukotveného MAIC dosiahlo ORR 69,4 % pacientov liečených ELRA a 31,9 % pacientov liečených TPC zo štúdie LocoMMotion so štatisticky významným rozdielom na úrovni 37,52 (95 % CI: 26,20 – 48,83; $p = 0,05$). Pacienti liečení ELRA majú podľa MAIC takmer 5-násobne vyššiu šancu dosiahnuť ORR v porovnaní s pacientami užívajúcimi TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou pomeru šancí (z angl. odds ratio, OR) na úrovni 4,85 (95 % CI: 2,85 – 8,23; $p = 0,05$). Štatisticky významný prínos v ORR bol dokázaný aj v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH. Výsledky pre prehľadnosť uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky nepriameho porovnania ELRA vs TPC v ukazovateli ORR

| | ELRA | TPC | |
|---------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Objektívna miera odpovede (ORR) | MagnetisMM-3 (kohorta A) ESS = 68 ^a , 100 ^b | LocoMMotion n= 248 | MAMMOTH n= 177 |
| ORR | 69,4 % ; 58,1 % | 31,9 % | 29,9 % |
| Rozdiel v ORR (95 % CI; p) | | 37,52 (26,20 – 48,83; $p = 0,05$) | 28,14 (16,77 – 39,52; $p = 0,05$) |
| ORR OR (95 % CI; p) | - | 4,85 (2,85–8,23; $p = 0,05$) | 5,48 (2,88 – 10,44; $p = 0,05$) |

Vysvetlivky: ESS = z angl. effective sample size, efektívna veľkosť vzorky, a= ESS použitá pre porovnanie voči TPC zo štúdie LocoMMotion, b= ESS použitá pre porovnanie voči TPC zo štúdie MAMMOTH

Zdroj: [35]

Prežívanie bez progresie (PFS) [34, 35, 36]

Medián PFS (mPFS) pre kohortu A zo štúdie MagnetisMM-3 nebol dosiahnutý (95% CI: 9,9 mesiacov – NE). Pri najnovšom dostupnom DCO bolo cenzurovaných 70 pacientov (56,9 %) a podiel pacientov sPFS bol pri 15-mesačnom sledovaní 50,9 % (95 % CI: 40,9 – 60,0). Liečba ELRA dosahovala v neukotvenom MAIC štatisticky významný prínos v ukazovateli PFS voči TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou HR 0,32 (95 % CI: 0,20 – 0,49; $p < 0,001$). Ešte výraznejší rozdiel v PFS bol dosiahnutý v porovnaní s TPC zo štúdie

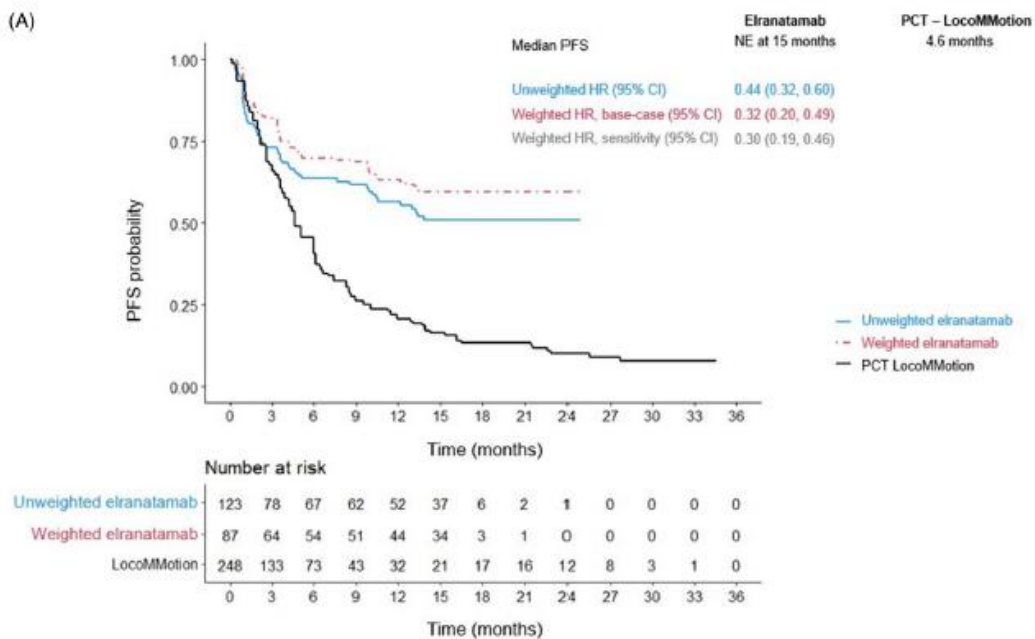
MAMMOTH s hodnotou HR 0,25 (95 % CI: 0,17 – 0,37; p<0,001). V prípade PFS sa vizuálne javí porušený predpoklad proporcionality rizík, keďže dochádza k výraznej separácii KM kriviek ELRA a kontrolného ramena už od prvých mesiacov (Obrázok 9, Obrázok 10).

Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania ELRA vs TPC v ukazovateli PFS

| | ELRA | TPC | |
|---------------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|
| Prežívanie bez progresie (PFS) | MagnetisMM-3 (kohorta A) ESS = 87 ^a , 112 ^b | LocoMMotion n= 248 | MAMMOTH n= 177 |
| Medián PFS | NE | 4,6 mesiacov | 2,8 mesiacov |
| PFS HR (95 % CI; p) | - | 0,32 (0,20 – 0,49; p< 0,001) | 0,25 (0,17 – 0,37; p< 0,001) |

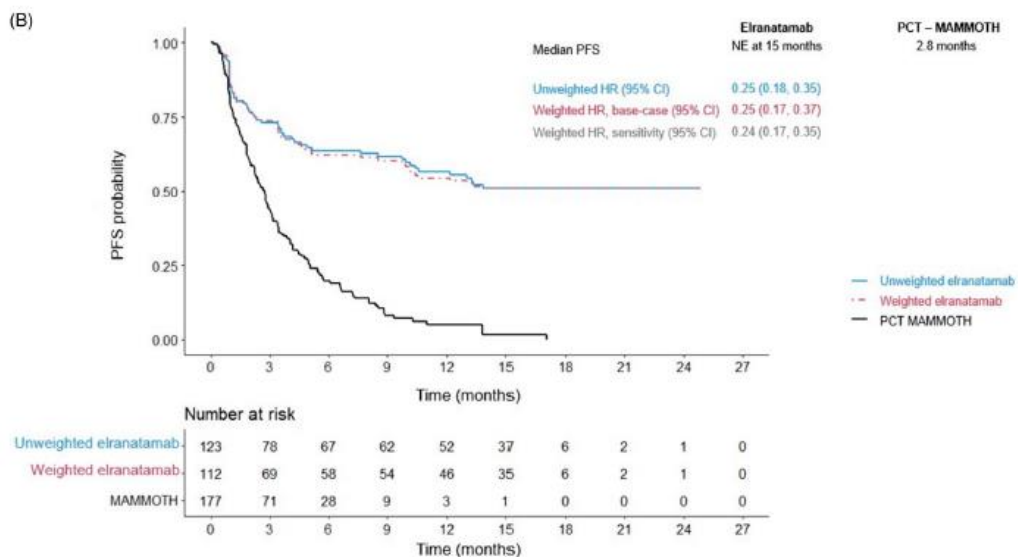
Vysvetlivky: ESS = z angl. effective sample size, efektívna veľkosť vzorky, a= ESS použitá pre porovnanie voči TPC zo štúdie LocoMMotion, b= ESS použitá pre porovnanie voči TPC zo štúdie MAMMOTH

Obrázok 9: Výsledok PFS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie LocoMMotion



Zdroj: [35]

Obrázok 10: Výsledok PFS pre porovnanie ELRA voči TPC zo štúdie MAMMOTH



Zdroj: [35]

MRD negativita [34, 35]

MRD negativitu s citlivosťou 10^{-5} dosiahlo v kohorte A 21,1 % pacientov (95 % CI: 14,30 % – 29,42 %). Nie sú k dispozícii komparatívne dáta, pretože MRD nebolo zahrnuté v MAIC.

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

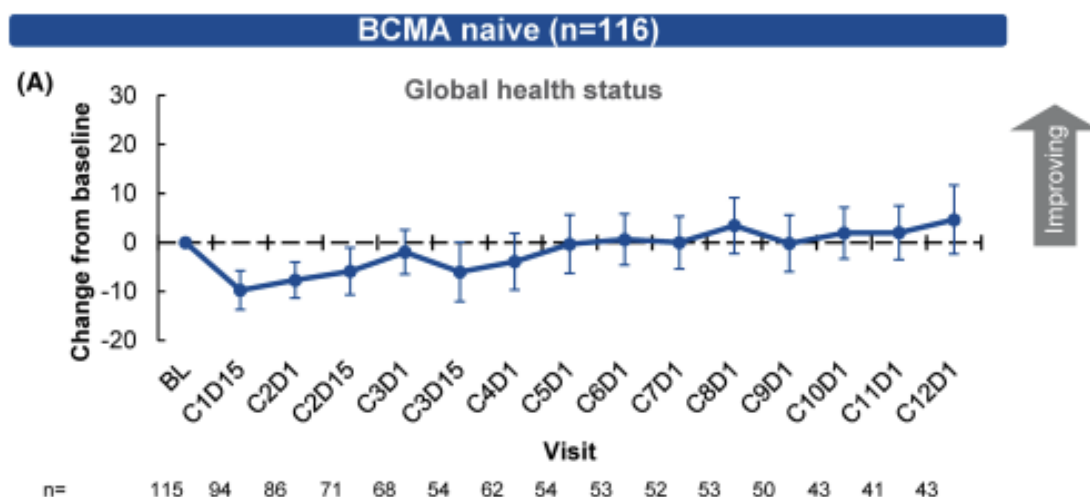
Kvalita života v štúdiu MagnetisMM-3 bola vyhodnocovaná pomocou viacerých dotazníkov. Pre účely tohto hodnotenia reportujeme výsledky z dotazníkov EQ-5D a EORTC QLQ-C30. Reportujeme výsledky s mediánom sledovania 14,7 mesiacov pre kohortu A.

Predložené MAIC neobsahovalo porovnanie výsledkov kvality života voči komparátoru TPC.

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [23, 40]

V kohorte A štúdie MagnetisMM-3 bol pozorovaný prechodný pokles (zhoršenie) globálneho skóre zdravotného stavu (z angl. global health state, GHS) EORTC QLQ-C30 so zmenou priemeru najmenších štvorcov (z angl. least squares mean, LSM) -5,87 (95 % CI: -10,66 – 1,08; $p < 0,05$) od východiskovej hodnoty. Pokles voči východiskovej hodnote pretrvával až po C2D15 (15. deň v 2. cykle). Následne bolo v C5D1 reportované zlepšenie na východiskovú úroveň kvality života (Obrázok 11). Skóre sa zvyšovalo od C9D1 až do C15D1 so zmenou LSM 7,84 (95 % CI: -0,65 – 16,34), s výnimkou prechodného signifikantného poklesu v C13D1. Informácie o zmene kvality života po C12D1 boli dohľadané iba v rámci FER lieku Elrexfio a neboli publikované v štúdiu [23].

Obrázok 11: Zmena kvality života meraná pomocou dotazníka QLQ-30 v štúdiu MagnetisMM-3 (kohorta A)



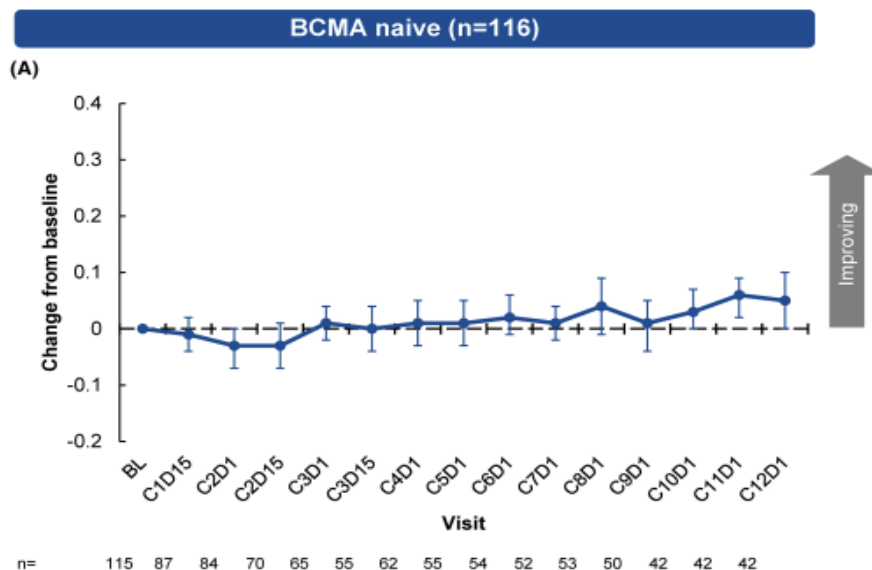
Vysvetlivky: C = cyklus, D = deň

Zdroj: [40]

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D [23, 40]

Skóre EQ-5D v kohorte A štúdie MagnetisMM-3 vykazovalo podobný trend ako skóre EORTC-QLQ GHS, kde na úvod došlo k poklesu kvality života a od C3D1 došlo k návratu na hodnoty v počiatočnom stave. V C11D1 bola zaznamenaná zmena LSM oproti východiskovej hodnote na úrovni 0,06 (95 % CI: 0,02 – 0,09; $p < 0,05$) a v C12D1 bola zaznamenaná zmena LSM oproti východiskovej hodnote na úrovni 0,05 (95 % CI: 0,00 – 0,10; $p < 0,05$). Skóre EQ-5D VAS malo podobný trend ako skóre indexu EQ-5D. Pre kohortu A bola v C15D1 zaznamenaná zmena LSM na úrovni 5,67 (95% CI: 0,16 – 11,18) oproti východiskovej hodnote. Informácie o zmene kvality života po C12D1 boli dohľadané iba v rámci FER lieku Elrexfio a neboli publikované v štúdiu [23].

Obrázok 12: Zmena kvality života meraná pomocou dotazníka EQ-5D v štúdiu MagnetisMM-3 (kohorta A)



Vysvetlivky: C = cyklus, D = deň

Zdroj: [40]

4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Hodnotenie bezpečnosti ELRA vychádza zo štúdie MagnetisMM-3, ktorá je bližšie opísaná v časti 4.2.1. Výsledky sú reportované pre kohortu A. V MAIC nebola bezpečnosť porovnávaná.

Hodnotené ukazovatele [34]

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

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE)
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5
- Nežiaduce udalosti stupňa vedúce k ukončeniu liečby
- Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa pri liečbe (TEAE z angl. treatment-emergent adverse events)
- Syndróm uvoľňovania cytokínov (z angl. cytokine release syndrome, CRS)
- Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (z angl. immune effector cells associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

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

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

CRS – bol pozorovaný pri terapiách založených na aktivácii alebo podávaní T-buniek alebo iných imunitných efektorových buniek (ICE – z angl. immune effector cells). Prejavuje sa horúčkou, môže byť prítomná hypotenzia, hypoxia, tachykardia, nauzea, bolesť hlavy a vyrážka. Vo vážnejších prípadoch sa vyskytuje srdcová dysfunkcia,

syndróm akútnej respiračnej tiesne, neurologická toxicita, zlyhanie obličiek alebo pečene a diseminovaná intravaskulárna koagulácia.

ICANS – môže zahŕňať stav zmätenosti, zníženú úroveň vedomia, dezorientáciu, somnolenciu, letargiu a bradyfréniu.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky komparatívnej bezpečnosti nie sú dostupné.

Bezpečnosť [34,36]

Reportované TEAE zo štúdie MagnetisMM-3 (kohorta A) liečených pacientov (n= 123) uvádzame nižšie v bodoch a obrázku (Obrázok 13):

- U všetkých pacientov (n = 123) bol zaznamenaný aspoň jeden TEAE, pričom u 70,7 % (n = 80) boli zaznamenané TEAE 3. alebo 4. stupňa.
- TEAE spojené s redukciou dávky boli zaznamenané u 28,5 % pacientov.
- TEAE spojené s prerušením liečby boli zaznamenané u 77,2 % pacientov, pričom pacienti, ktorí prerušili liečbu kvôli infekčným alebo hematologickým ochoreniam mali > 93 % úspešnosť opätovného začatia liečby.
- U 68,3 % pacientov (n = 84) boli zaznamenané SAE.
- U 56,3 % pacientov bol zaznamenaný CRS, obvykle pri prvých dvoch počiatkových dávkach. CRS stupňa 1 bol zaznamenaný u 42,0 %, CRS stupňa 2 u 14,3 % a CRS stupňa > 3 neboli hlásené. U 15,1 % pacientov došlo k viac ako jednej CRS udalosti.
- ICANS sa vyskytol u 3,4 % pacientov, pričom vo všetkých prípadoch bol stupňa 1 alebo 2.
- Medzi najčastejšie vyskytujúce sa AE (akýkoľvek stupeň; stupeň 3 – 4) patrili infekcie (69,9 %; 39,8 %), CRS (57,7 %; 0 %), anémia (48,8 %; 37,4 %) a neutropénia (48,8 %; 48,8 %).
- Celkovo bolo zaznamenaných 55 úmrtí (44,7 %), z nich 37 (30,1 %) bolo v dôsledku progresie ochorenia, 18 (14,7 %) v dôsledku TEAE nesúvisiacich s progresiou ochorenia.

Obrázok 13: TEAE zo štúdie MagnetisMM-3 vyskytujúce sa u $\geq 20\%$ pacientov z kohorty A

| Treatment-emergent adverse events, n (%) | n=123 | |
|--|------------------------|--------------|
| | Any grade | Grade 3 or 4 |
| Any treatment-emergent adverse event | 123 (100) | 87 (70.7) |
| Hematologic ^a | | |
| Anemia | 60 (48.8) | 46 (37.4) |
| Neutropenia | 60 (48.8) | 60 (48.8) |
| Thrombocytopenia | 38 (30.9) | 29 (23.6) |
| Lymphopenia | 33 (26.8) | 31 (25.2) |
| Nonhematologic | | |
| Cytokine release syndrome | 71 (57.7) | 0 |
| Diarrhea | 52 (42.3) | 2 (1.6) |
| Fatigue | 45 (36.6) | 4 (3.3) |
| Decreased appetite | 41 (33.3) | 1 (0.8) |
| Pyrexia | 37 (30.1) | 5 (4.1) |
| COVID-19 related ^b | 36 (29.3) ^c | 19 (15.4) |
| Injection site reaction | 33 (26.8) | 0 |
| Nausea | 33 (26.8) | 0 |
| Hypokalemia | 32 (26.0) | 13 (10.6) |
| Cough | 31 (25.2) | 0 |
| Headache | 29 (23.6) | 0 |

Zdroj: [36]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [16]

Liečbu musia podľa SPC lieku Elrefxio začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou MM. ELRA musí podávať zdravotnícky pracovník s príslušným medicínskym vybavením na zvládanie závažných reakcií vrátane CRS a ICANS.

Pred začatím liečby sa musí urobiť kompletný krvný obraz. Musí sa vylúčiť akákoľvek možnosť aktívnych infekcií a tehotenstva u žien vo fertílno m veku.

Približne 1 hodinu pred prvými tromi dávkami ELRA sa má pacientom podávať paracetamol 500 mg perorálne (alebo ekvivalent), dexametazón 20 mg perorálne alebo intravenózne (alebo ekvivalent) a difenhydramín 25 mg perorálne (alebo ekvivalent), aby sa znížilo riziko CRS. Pacienti majú byť informovaní, aby vyhľadali urgentnú zdravotnú starostlivosť, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky CRS. Pri prvom prejave CRS sa liečba ELRA musí prerušiť a stav pacienta musí byť okamžite vyhodnotený z dôvodu prípadnej potreby hospitalizácie. Podporná liečba CRS (vrátane antipyretík, podporného intravenózneho podávania tekutín, vazopresív, IL-6 alebo inhibítorov receptora IL-6, dodávania kyslíka atď.) sa má podávať podľa potreby.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita [35,36,38,39,41]

Klinická štúdia MagnetisMM-3

Štúdia MagnetisMM-3 bola dizajnovaná ako nezaslepená, nekontrolovaná a nerandomizovaná štúdia fázy 2. Kvalita dôkazu je preto nízka. EMA akceptovala predložený dôkaz z tejto jednoramennej štúdie vzhľadom na vyjadrenia odborníkov a skutočnosť, že ide o podmienenú registráciu lieku. Dôkazy o účinnosti získané v jednoramennej štúdii však EMA považuje za menej robustné a vystavené rôznym typom skreslenia, predovšetkým selektnému skresleniu [41]. V hodnotení CDA bola úroveň kvality dôkazu o účinnosti ELRA zo štúdie MagnetisMM-3 vyhodnotená ako nízka [42].

Pre účely nášho hodnotenia akceptujeme výsledky štúdie, avšak už samotný dizajn štúdie pokladáme za výrazný zdroj neistoty v hodnotení. Neistota vyplýva aj z nezrelosti dát v ukazovateľoch OS a PFS a neprítomnosti kontrolného ramena. Vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie považujeme riziko skreslenia pri údajoch o bezpečnosti a kvality života za vysoké.

MAIC porovnanie predložené DR

Z dôvodu nedostupnosti porovnania ELRA s aktívnym komparátorom alebo placebom bolo použité MAIC obsahujúce štúdie MagnetisMM-3, LocoMMotion a MAMMOTH. Pri hodnotení MAIC sme identifikovali niekoľko nejasných alebo neistých aspektov, ktoré znižujú jeho kvalitu a pre prehľadnosť sú uvedené v bodoch nižšie:

- V predloženom dokumente nie je dostupné zhodnotenie kvality použitých štúdií.
- MAIC zahŕňa dve observačné štúdie a jednu jednoramennú štúdiu. Kvalita dôkazu z MAIC pri porovnaní týchto štúdií je nízka.
- Limitáciou je vykonanie neukotveného MAIC.
- V MAIC neboli porovnané ukazovatele bezpečnosti a kvality života.
- Na porovnanie účinnosti v ukazovateľoch OS a PFS sú použité nezrelé údaje zo štúdie MagnetisMM-3.
- Neistota MAIC spočíva tiež v rozdielnych obdobiach, počas ktorých boli štúdie vykonávané. Najmä pri štúdii MAMMOTH, z ktorej údaje boli spracovávané v rozmedzí rokov 2016 – 2018. Nárast v kvalite zdravotnej starostlivosti a dostupnosť nových liečiv mohli ovplyvniť aj výslednú hodnotu OS v MAIC.
- Vysoká heterogenita populácie pacientov v jednotlivých štúdiách.
 - Výsledky sú reportované voči TPC z jednotlivých štúdií a nie voči poolovanej skupine pacientov z oboch štúdií.
 - Podiel TCR pacientov nebolo možné v analýze upraviť pre príliš veľkú stratu v počte pacientov, čo zvyšuje riziko nespolahlivosti a nepresnosti výsledkov.
 - V dôsledku absencie dôležitých patientskych charakteristík v štúdii MAMMOTH, ktoré môžu výrazne ovplyvňovať celkový výsledok považujeme porovnanie ELRA s TPC z danej populácie za

- extrémne neisté. Z toho dôvodu neboli výsledky porovnania voči tejto populácii v hodnotení podrobnejšie opisované.
- Do štúdie MagnetisMM-3 mohli vstupovať pacienti s ECOG skóre 0 – 2, zatiaľ čo v štúdií LocoMMotion to podľa inklúzy kritérií boli len pacienti s ECOG skóre 0 – 1. V predloženej MAIC je však uvedené, že 2 % pacientov v štúdií LocoMMotion malo ECOG \geq 2. Informácie o ECOG skóre pacientov v štúdií MAMMOTH neboli dostupné.
 - V MAIC je uvedené počiatočné rozdelenie populácie zo štúdie MagnetisMM-3 a LocoMMotion podľa ISS štádia, ktoré nekorešponduje s rozdelením v jednotlivých publikáciách.
 - Interná validita MAIC je zaťažená neistotou v súvislosti s obmedzeným množstvom informácií o metodike.

Externá validita [35, 36, 38, 39]

Klinická štúdia MagnetisMM-3

Externú validitu znižuje nejasná prenositeľnosť výsledkov na slovenskú populáciu pacientov, vzhľadom na chýbajúce informácie základných charakteristík pacientov na Slovensku, ich výkonnostného stavu (v štúdií len ECOG 0 – 2) a komorbidít. Externú validitu znižuje tiež skutočnosť, že časti pacientov bola v následnej liečbe podávaná liečba, ktorá nie je na Slovensku kategorizovaná. DR uviedol túto skutočnosť v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.1. Štúdia poskytuje dôkaz pre pacientov v 4.+ línii, čo je v rozpore s cieľovou populáciou podľa DR (3.8 a 6.3.1).

MAIC predložené DR

MAIC predložené DR zahŕňalo pacientov z kohorty A štúdie MagnetisMM-3 upravených vážením a kohorty zo štúdie LocoMMotion a MAMMOTH.

Pri porovnaní údajov z predloženého prieskumu DR uskutočneného na Slovensku a údajov o TPC použitej v štúdiách LocoMMotion a MAMMOTH sú evidentné výrazné rozdiely v zložení liečby. Zatiaľ čo v slovenskej praxi majú podľa prieskumu najvyššie zastúpenie režimy Pd a lxaRd, v štúdiách je zloženie výrazne variabilné. V štúdií LocoMMotion bolo využitých 91 rôznych liečebných režimov, z ktorých len 16,9 % (11,9 % Pd, 5,6 % lxaRd) tvorili režimy, ktoré považujeme za relevantné pre slovenskú prax. V štúdií MAMMOTH nebolo zastúpenie jednotlivých režimov dostupné. Pri použití dôkazu z predloženého MAIC je pre účinnosť komparátora učený predpoklad o terapeutickú zameniteľnosť režimov v 4. a vyššej línii liečby, ktorý nie je podložený dátami. Tento aspekt bol popísaný v hodnotení lieku Talvey v rovnakej indikácii (NIHO hodnotenie č. 60) [32]. V odpovedi na výzvu v hodnotení NIHO č. 60 bola predložená analýza účinnosti režimov Pd a lxaRd v porovnaní s celkovými výsledkami účinnosti pre celý TPC mix. Z uvedeného porovnania bol akceptovaný predpoklad podobnej účinnosti. Rovnako ako v prípade NIHO hodnotenia č. 60 tento predpoklad akceptujeme aj pre účely tohto hodnotenia, avšak externú validitu hodnotíme ako zdroj extrémnej neistoty.

Externú validitu MAIC znižuje tiež zaradenie pacientov s ECOG skóre 0 – 2, čo neodráža patientsku populáciu v klinickej praxi na Slovensku a toto kritérium nie je definované v požadovanom IO pre ELRA v predmetnom hodnotení.

Údaje o účinnosti zo štúdie MAMMOTH pochádzajú výlučne z americkej populácie.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Existuje prebiehajúca štúdia (NCT05020236) s ELRA v kombinácii s ďalšími liečivami, ktorá nezodpovedá PICO, keďže požadovaná indikácia sa týka podávania ELRA v monoterapii [43].

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úprave PICO. Pomenovanie ukazovateľa ORR bolo zmenené z celková miera odpovede na objektívna miera odpovede. Limitáciou hodnotenia je nezpracovanie najnovších dostupných údajov zo štúdie MagnetisMM-3 do hodnotenia. Údaje z najnovšieho sledovania s DCO z 26.03.2024 s mediánom sledovania 28,4 mesiaca (95% CI: 28,0 – 29,0) boli publikované v rámci prezentácie na konferencii Európskej hematologickej asociácie z 06/2024 a boli dohľadané NIHO [44]. Na základe dátumu DCO (26.03.2024) a dátumu podania žiadosti o kategorizáciu lieku Elrexfio (30.04.2024) predpokladáme, že DR v čase podania

žiadosti disponoval aktuálnejšími výsledkami štúdie MagnetisMM-3, ktoré ale nezpracoval do žiadosti o kategorizáciu a porovnaní klinickej účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektívnosti. Z uverejnenej prezentácie Mohty et al. možno dohľadať, že pri najnovšom DCO bol medián PFS 17,2 mesiaca (95% CI: 9,8 – NE) a medián OS 24,6 mesiaca (95% CI: 13,4 – NE). Najaktuálnejšie výsledky zo štúdie MagnetisMM-3 boli hodnotiteľmi NIHO dohľadané až po uplynutí 50 dní od začiatku plynutia lehoty. Podľa metodologickej príručky MZ SR je po 50 dňoch vyžadované doplnenie najnovších dát iba v prípade, že majú potenciál výrazne zhoršiť výsledok hodnotenej intervencie. V týchto prípadoch je zapracovanie novších dát vyžadované za účelom zníženia neistoty aj po uplynutí 50 dňovej lehoty [45]. Na základe uvedených výsledkov PFS a OS a zverejnených KM kriviek, máme za to, že zapracovaním najnovších dát by výsledky ELRA neboli výrazne horšie v porovnaní s aktuálne použitými dátami.

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

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba ELRA preukázala na základe MAIC štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti štandardnej liečbe podľa uváženia lekára (TPC). Interná aj externá validita dôkazu účinnosti a bezpečnosti ELRA je nízka a tento aspekt je zdrojom extrémnej neistoty. Pre hodnotenie je relevantnou patientskou populáciou kohorta A zo štúdie MagnetisMM-3, v ktorej pacienti neboli v minulosti liečení BCMA, keďže na Slovensku aktuálne takáto liečba nie je štandardne hrazená VZP.

Medián OS pri 15-mesačnom sledovaní v štúdiu MagnetisMM-3 nebolo možné v kohorte A určiť z dôvodu nízkeho počtu udalostí. Pravdepodobnosť 15-mesačného prežitia bola 56,7 %. Výsledky OS sú nezrelé a ich použitie v nepriamom porovnaní je zdrojom neistoty.

Na základe výsledkov neukotveného MAIC dosahovala liečba ELRA po úprave populácie vážením štatisticky významne lepšie výsledky v OS v porovnaní s TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou HR 0,62 (95 % CI: 0,40 – 0,94; $p = 0,03$) a 0,49 (95 % CI: 0,33–0,71; $p < 0,001$) v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH. V prípade OS je na základe vizuálneho zhodnotenia porušený predpoklad proporcionality rizík, keďže v prvých mesiacoch dochádza ku kríženiu KM kriviek ELRA a kontrolného ramena. DR ale uvádza, že na základe vykonaného testovania má byť proporcionality rizík v prípade OS zachovaná.

V primárnom ukazovateli morbidity ORR bola v celkovej populácii štúdie MagnetisMM-3 dosiahnutá miera odpovede na úrovni 51,9 % (95 % CI: 44,5 – 59,2). V kohorte A, ktorá je relevantnou patientskou populáciou pre toto hodnotenie, bola ORR na úrovni 61,0 % (95 % CI: 51,8 – 69,6; $p < 0,0001$). CR alebo lepší výsledok bol v kohorte A dosiahnutý u 35,0 % pacientov.

Na základe výsledkov neukotveného MAIC dosiahlo ORR 69,4 % pacientov liečených ELRA a 31,9 % pacientov liečených TPC zo štúdie LocoMMotion so štatisticky významným rozdielom 37,52 (95 % CI: 26,20 – 48,83; $p = 0,05$) medzi kohortami. Pacienti liečení ELRA majú podľa výsledkov MAIC takmer 5-násobne vyššiu šancu dosiahnuť ORR v porovnaní s pacientami užívajúcimi TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou OR na úrovni 4,85 (95 % CI: 2,85 – 8,23; $p = 0,05$). Štatisticky významný prínos v ORR bol dokázaný aj v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH.

Medián PFS pre kohortu A zo štúdie MagnetisMM-3 nebol dosiahnutý (95% CI: 9,9 mesiacov – NE). Pri DCO bolo cenzurovaných 70 pacientov (56,9 %) a podiel pacientov s PFS bol pri 15-mesačnom sledovaní 50,9% (95% CI: 40,9 – 60,0).

Na základe výsledkov neukotveného MAIC dosahovala liečba ELRA štatisticky významný prínos v ukazovateli PFS voči TPC zo štúdie LocoMMotion s hodnotou HR 0,32 (95 % CI: 0,20 – 0,49; $p < 0,001$). Ešte výraznejší rozdiel v PFS bol dosiahnutý v porovnaní s TPC zo štúdie MAMMOTH s hodnotou HR 0,25 (95 % CI: 0,17 – 0,37; $p < 0,001$). Nezrelosť dát zo štúdie MagnetisMM-3 považujeme za zdroj neistoty.

V kohorte A štúdie MagnetisMM-3 bolo podávanie ELRA sprevádzané dočasným poklesom kvality života, po ktorom došlo časom k návratu na hodnoty v počiatočnom stave až k miernemu zlepšeniu oproti počiatočnému stavu. Tento trend v zmene kvality života bol zaznamenaný meraním pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30 ako aj EQ-5D. Priemerné výsledky zmeny kvality života oproti počiatočnému stavu nie sú dostupné. Nie je k dispozícii porovnanie s komparátorom, keďže štúdia MagnetisMM-3 bola jednoramenná a bez kontrolného ramena. Riziko skreslenia

výsledkov týkajúcich sa kvality života zo štúdie MagnetisMM-3 je pre absenciu porovnania kontrolného ramena vysoké. V MAIC nebola kvalita života porovnávaná.

Nie sú k dispozícii údaje o komparatívnej bezpečnosti. U všetkých pacientov z kohorty A štúdie MagnetisMM-3 bol zaznamenaný aspoň jeden TEAE, pričom u väčšiny (70,7 %) boli zaznamenané TEAE 3. alebo 4. stupňa. Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov a chýbajúce porovnanie je hodnotenie bezpečnosti obmedzené. MAIC neobsahoval porovnanie bezpečnosti. EMA očakáva doplnenie sledovania zo štúdie MagnetisMM-3 a komparatívne dáta z prebiehajúcej štúdie fázy 3 MagnetisMM-5 (C1071005, NCT05020236 - ELRA+Dara vs. DaraPd), aby bolo možné vyhodnotiť bezpečnosť ELRA.

EMA na základe týchto výsledkov udelila lieku Elrexfio podmienenú registráciu, kým nebudú k dispozícii dáta z RCT porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť ELRA v kombinácii pre skoršiu líniu liečby. Podmienená registrácia bola udelená z dôvodu nenaplnenej medicínskej potreby pre pacientov liečených viacerými typmi liečiv s ohľadom na pozitívny pomer prínosu a rizika a očakávané výsledky, ktoré by mali potvrdiť účinnosť a bezpečnosť ELRA.

Výsledky MAIC sú zaťažené extrémnou neistotou v internej validite z dôvodu vykonania neukotveného porovnania štúdií s nízkou kvalitou dôkazu a v externej validite z dôvodu výrazného rozdielu medzi komparátormi, ktoré sa používajú v slovenskej klinickej praxi a zložením TPC v štúdiách LocoMMotion a MAMMOTH. V súlade s našim hodnotením lieku Talvey (NIHO hodnotenie č. 60) sme uznali predpoklad podobnej účinnosti jednotlivých režimov v TPC s extrémnou neistotou.

Predložené klinické údaje sú zaťažené viacerými nedostatkami a zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je chýbajúca RCT štúdia, ktorá by umožnila priame porovnanie s komparátorom. Použitie nezaslepanej štúdie fázy 2 výrazne znižuje kvalitu dôkazu. Hoci DR predložil nepriame porovnanie (MAIC) s komparátorom TPC, nepovažujeme takýto postup za plnohodnotnú náhradu dôkazu na základe RCT. Problematická je aj nezrelosť dát zo štúdie MagnetisMM-3, či porovnanie voči TPC zo štúdie MAMMOTH, v ktorej neboli reportované viaceré dôležité pacientske charakteristiky a údaje o účinnosti pochádzajú výlučne z americkej populácie. Interná validita MAIC je zaťažená neistotou v súvislosti s obmedzeným množstvom informácií o metodike.

Z hľadiska externej validity považujeme za nedostatok nesúlady medzi IO a dostupným dôkazom. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“.

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. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Elranatamab pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za 76 mg balenie a ■■■ € za 44 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahol ELRA voči TPC ICUR vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 61-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje ELRA ICUR voči TPC vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 61-tisíc €/QALY. ELRA dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC + ■■■ QALY s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■■■-tisíc €.

Aby bol liek Elrexfio nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za 76 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ € a za 44 mg balenie vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške ■■■ % a zľavu ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady ■■■ € za 76 mg balenie a ■■■ € za 44 mg balenie.

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

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

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú pre ELRA odvodené z výsledkov kohorty A v štúdiu MagnetisMM-3 pri mediáne sledovania (14,7 mesiaca). V ramene komparátora pacienti užívajú TPC (v zastúpení ■■■ % režim Pd a ■■■ % režim IxaRd) a presuny medzi stavmi sú dané krivkami PFS a OS odvodenými z MAIC predloženého DR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Zdrojom neistoty je extrapolácia dlhodobého prínosu na základe nedostatočne zreých dát OS a PFS zo štúdie MagnetisMM-3. Neistotu predstavuje aj dizajn štúdie MagnetisMM-3, keďže išlo o jednoramennú nekontrolovanú štúdiu (Viac v častiach 4.2 a 4.3). Komparátor TPC

akceptujeme, avšak meníme podiel jednotlivých režimov pri výpočte nákladov, čo podrobne diskutujeme v časti 5.2.6. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
- V prípade modelovania ramena ELRA sú použité nezrelé dáta pre ukazovatele OS a PFS. Nezrelosť dát je spôsobená nízkym počtom udalostí v krátkom časovom horizonte sledovania s mediánom sledovania 14,7 mesiaca. Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné.
- Štúdia MagnetisMM-3, z ktorej pochádzajú dáta vstupujúce do modelu, má nízku internú validitu plynúcu z nevhodného dizajnu štúdie. Interná validita štúdie MagnetisMM-3 je podrobne diskutovaná v časti 4.6.1.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

V základnom nastavení DR pracuje model s údajmi o patientskych charakteristikách kohorty A zo štúdie MagnetisMM-3. Priemerný vek pacientov bol 67,1 roka. Priemerná výška pacientov v modeli je 166,5 cm a priemerná váha je 74 kg. Podiel mužov v modeli je 55,3 %. Zvolený bol časový horizont 25 rokov, ktorý nie je možné v modeli predĺžiť a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložené údaje. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Údaje o pacientoch z kohorty A štúdie MagnetisMM-3 **akceptujeme**. Použitie týchto údajov je relevantné vzhľadom na súčasnú klinickú prax na Slovensku.
- **Akceptujeme** diskontnú sadzbu 5 % v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- **Akceptujeme** dĺžku horizontu 25 rokov, hoci štandardne za celoživotný horizont považujeme vek 100 rokov. Vzhľadom na skutočnosť, že v 25 ročnom časovom horizonte DR v modeli ■■■, nemá zmena časového horizontu na 33 rokov podľa preferencie NIHO žiadny dopad na ICUR.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti ELRA v porovnaní s TPC použité v základnom nastavení DR vychádzajú z výsledkov MAIC, ktoré porovnáva výsledky jednoramennej štúdie MagnetisMM-3 pre kohortu A (DCO z 03/2023, medián sledovania 14,7 mesiaca) s výsledkami štúdie LocoMMotion (DCO z 10/2022, medián sledovania 26,4 mesiaca). DR používa v základnom nastavení pre rameno ELRA výsledky zo štúdie MagnetisMM-3 bez úpravy populácie vážením a pre rameno TPC výsledky účinnosti z MAIC pri porovnaní váženej populácie zo štúdie MagnetisMM-3 a štúdie LocoMMotion. V modeli je možné zmeniť zdroj údajov účinnosti pre komparátor TPC podľa štúdie MAMMOTH, ktorej výsledky porovnania s ELRA sú taktiež prezentované v MAIC. Pri modelovaní bezpečnosti DR použil údaje zo štúdie MagnetisMM-3 (kohorta A) pre ELRA a údaje zo štúdie LocoMMotion pre rameno TPC. Do úvahy berie všetky AE stupňa 3 a viac, ktorých incidencia v danej kohorte bola > 5 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie na základe výsledkov MAIC pre rameno TPC v ukazovateli PFS. Modelovanie OS v ramene TPC podrobne diskutujeme v časti 5.2.4. Samotné použitie výsledkov MAIC považujeme za zdroj neistoty, pretože MAIC poskytuje dôkaz nižšej kvality než RCT. Výsledky MAIC sú navyše zaťažené extrémnou neistotou v externej validite z dôvodu výrazného rozdielu medzi TPC v slovenskej klinickej praxi a zložením TPC v štúdiu LocoMMotion (resp. MAMMOTH). Modelovanie nákladovej efektívnosti na základe týchto dát tak vnáša do celkového výsledku analýzy nákladovej efektivity **extrémnu neistotu**.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie dát z MagnetisMM-3 z kohorty A pre modelovanie účinnosti v ukazovateľoch OS a PFS v ramene ELRA. Dáta považujeme za nezrelé (14,7 mesačný DCO) a ich extrapolácia vnáša do celkového výsledku analýzy nákladovej efektivity **extrémnu neistotu**.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie výsledkov MAIC pri porovnaní ELRA s TPC zo štúdie LocoMMotion. Internú a externú validitu štúdie LocoMMotion považujeme v porovnaní s validitou štúdie MAMMOTH za vyššiu. Zdrojom neistoty je, že DR nedodal metodiku, akou dospel k úprave patientskej populácie štúdie MagnetisMM-3 v MAIC voči populácii LocoMMotion. Pri úprave patientskych charakteristík v rámci MAIC sme zaznamenali nesúlad medzi rozdelením pacientov do ISS štádií. V prípade ISS štádia bolo v originálnej publikácii pre štúdiu LocoMMotion uvedené iné rozdelenie pacientov do ISS štádií v porovnaní s MAIC.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Celkové prežívanie v ramene ELRA je modelované na základe extrapolácie KM dát (DCO: 14,7 mesiaca) zo štúdie MagnetisMM-3 pre kohortu A s použitím Weibullovo rozdelenia. Podľa hodnôt AIC a BIC je najlepším rozdelením v ramene ELRA log-normálne a Weibullovo rozdelenie figuruje ako 5. najpriaznivejšie (Tabuľka 11). Extrapolácia krivky OS jednotlivými rozdeleniami je uvedená na obrázkoch nižšie (Obrázok 14, Obrázok 15). DR odôvodňuje výber Weibullovo rozdelenia skutočnosťou, že extrapolácia údajov OS pomocou Gompertzovej, generalizovanej gamma, log-normálnej a log-logistickej parametrickej funkcii viedla na základe vizuálnej kontroly k nadhodnocovaniu prežívania pacientov liečených ELRA (Obrázok 15). Spomedzi ostatných funkcií vykazovala najvyššiu štatistickú zhodu podľa priemernej hodnoty AIC/BIC exponenciálna parametrická funkcia (Tabuľka 11). DR vo FER uvádza, že v rámci MAIC nemožno použiť exponenciálnu parametrickú funkciu keďže základným predpokladom pre jej použitie je zachovanie proporcionality rizík. V základnom scenári DR bolo preto zvolené Weibullovo rozdelenie.

V prípade celkového prežívania v ramene komparátora TPC používa DR spojené modelovanie, pri ktorom aplikuje na krivku prežívania pre rameno ELRA hodnotu HR (0,62) z MAIC pre váženú populáciu. DR odôvodňuje tento postup splnením predpokladu proporcionality rizík v OS na základe vykonania Schoenfeldových testov.

Celkové prežívanie pacientov v oboch ramenách bolo v modeli limitované mortalitou všeobecnej populácie. porovnaním celkového prežívania pacientov s RRMM a všeobecnej populácie. Údaje o úmrtnosti všeobecnej populácie boli prevzaté z úmrtnostných tabuliek za rok 2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie OS krivky v ramene komparátora, ako aj spôsob limitovania mortalitou všeobecnej populácie **neakceptujeme**. Modelovanie OS krivky v ramene ELRA **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie OS krivky v ramene ELRA pomocou Weibullovo rozdelenia. Štatistický fit pomocou hodnôt AIC/BIC (Tabuľka 11) považujeme v tomto prípade pri OS za nie príliš relevantnú informáciu vzhľadom na nezrelosť dát OS a krátke sledovanie pacientov v štúdiu v kontexte dlhobodej projekcie prínosu. Za hlavný indikátor relevantnosti výberu Weibullovo rozdelenia v tomto prípade považujeme klinickú plauzibilitu a vizuálny fit ku KM dátam. Potenciálne konzervatívny prístup DR pri voľbe Weibullovo rozdelenie považujeme vzhľadom na kvalitu a zrelosť dát za vhodný. Považujeme za menej klinicky plauzibilné skoré pretínanie kriviek PFS a OS v ramene ELRA v základnom scenári DR aj v scenári NIHO. Porovnanie kriviek PFS a OS pre rameno ELRA aj TPC v základnom scenári od DR a po zmenách NIHO sú pre ilustráciu uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 23).
- **Neakceptujeme** spojené modelovanie OS krivky v ramene TPC.
 - V prípade extrapolácie OS pre rameno komparátora používa DR hodnotu HR z MAIC pre váženú populáciu, ktorú aplikuje na krivku prežívania v ramene ELRA. Prístup spojeného modelovania OS kriviek zvolil DR na základe výsledkov Schoenfeldových testov, podľa ktorých predpokladá proporcionality rizík pri ukazovateli OS. Na základe vizuálnej kontroly dostupných Kaplan-Meierových (KM) dát pre rameno intervencie a TPC možno pozorovať prekryv KM kriviek v prvých 6 mesiacoch (Obrázok 7). V tejto časti neplatí predpoklad proporcionality rizík. Navyše DR používa výsledky HR pre OS z upravenej (váženej) populácie a aplikuje ich na údaje extrapolované pre celú kohortu A (t.j. neváženú) zo štúdie MagnetisMM-3.
 - DR nevysvetlil, prečo nie je možné (podobne ako pri PFS) modelovať prežívanie MAIC adjustovanou krivkou pre kohortu A. V modeli je zapracovaná možnosť použitia adjustovanej krivky len pre celú populáciu štúdie MagnetisMM-3 (kohorta A+B).
 - Pri spôsobe, akým DR modeluje OS, dochádza k situácii, kedy je po 6 mesiacoch rozdiel v prežívaní približne ████ % medzi ramenami, čo nie je pozorované v MAIC pri porovnaní voči váženej i neváženej populácii (Obrázok 7, Obrázok 18). Riešením tejto situácie by mohlo byť napr. piecewise modelovanie krivky OS.
 - Na základe vyššie uvedených skutočností sme zmenili spôsob modelovania OS v ramene TPC použitím samostatnej parametrizácie, namiesto naviazania HR na OS krivku ramena ELRA.

Preferencia samostatnej parametrizácie pri dostupnosti individualizovaných dát vychádza z NICE dokumentu technickej podpory číslo 14 [46]. Na základe údajov z toho istého dokumentu, podľa ktorých je odporúčané, aby mali komparátory a intervencie rovnaké parametrické rozdelenie, bolo pre komparátor TPC zo štúdie LocoMMotion zvolené Weibullovo rozdelenie. Táto zmena zvyšuje ICUR o 17-tisíc €/QALY.

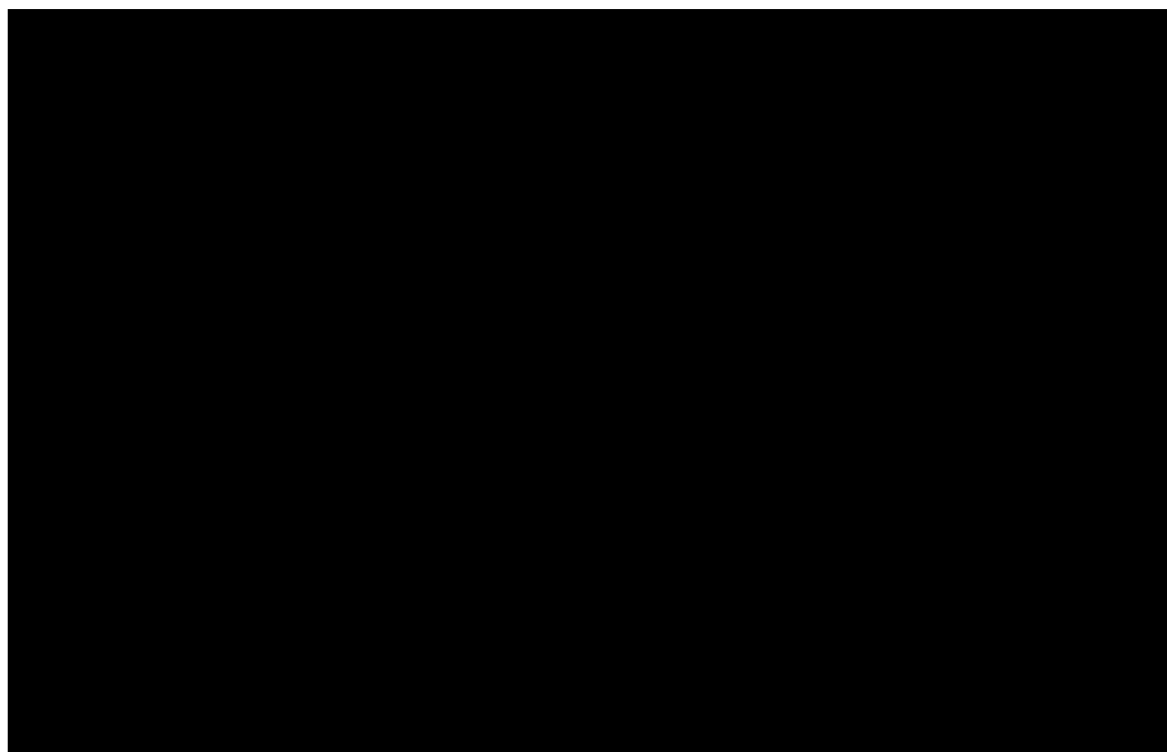
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania pravdepodobnosti úmrtia Slovenskej populácie ani zdrojové údaje o všeobecnej mortalite na Slovensku. Vzhľadom na dostupné údaje z roku 2023 boli pravdepodobnosti úmrtia všeobecnej populácie aktualizované. Spôsob zohľadnenia všeobecnej mortality sme prepracovali použitím porovnania okamžitých rizík úmrtia pacientov s RRMM z extrapolovaných kriviek OS v modeli a všeobecnej populácie v každom cykle. Táto zmena vzhľadom na zvolené extrapolácie OS nemá vplyv na výsledný ICUR.

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

| Rozdelenie | ELRA | | | | TPC (LocoMMotion) | | | |
|----------------------|------|-----|---------|---------|-------------------|-----|---------|---------|
| | AIC | BIC | Priemer | Poradie | AIC | BIC | Priemer | Poradie |
| Weibullova | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Log-normálna | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Exponenciálna | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Log-logistická | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Gompertzova | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Generalizovaná gamma | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Gamma | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

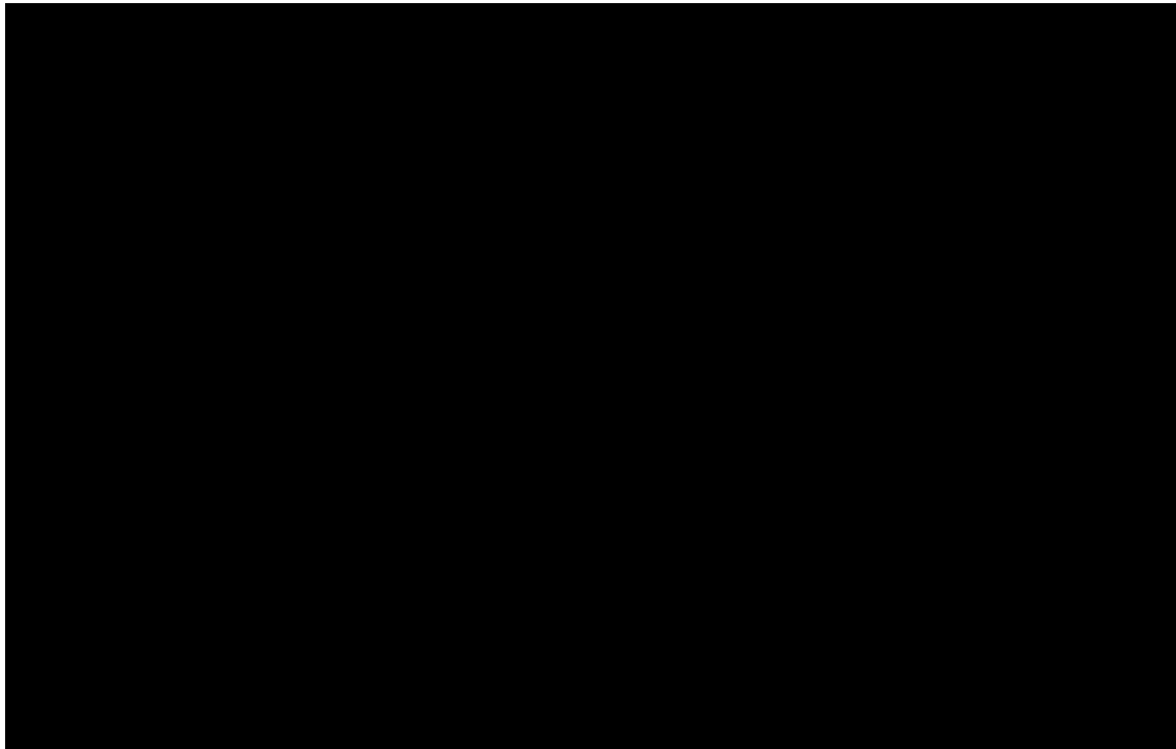
Zdroj: [23, FEM - úprava NIHO]

Obrázok 14: Extrapolácia krivky OS pre ELRA v 5-ročnom horizonte



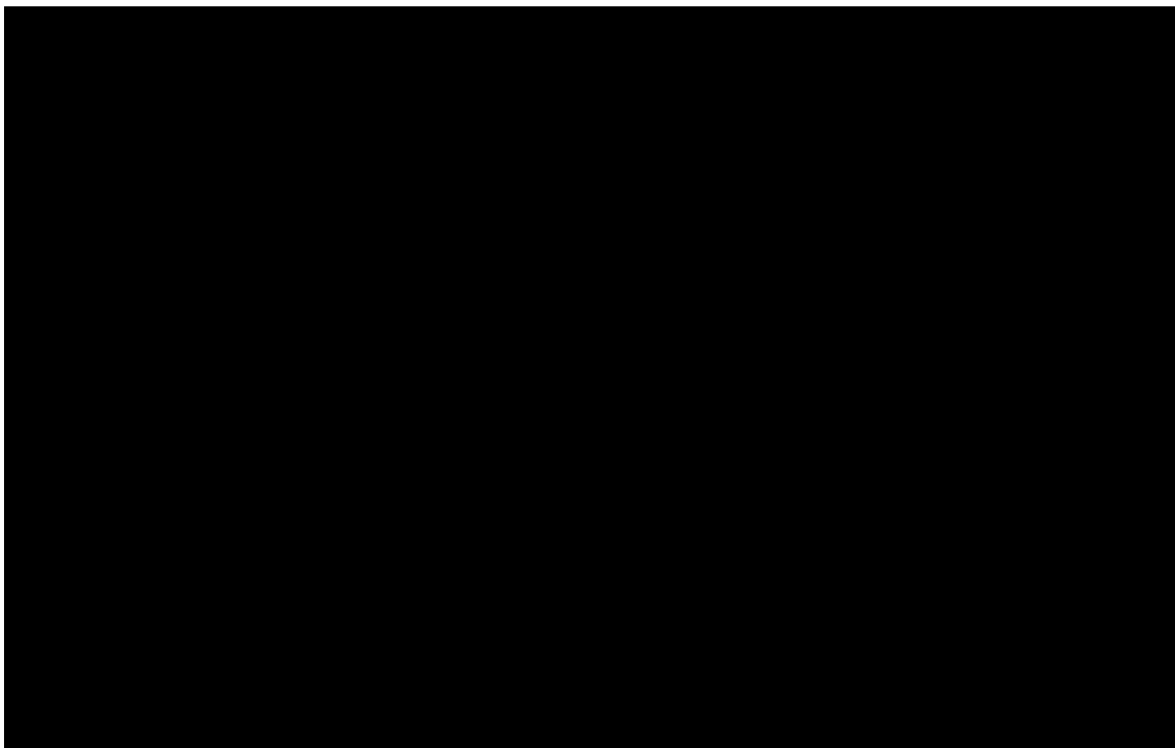
Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Obrázok 15: Extrapolácia krivky OS pre ELRA v 25-ročnom horizonte



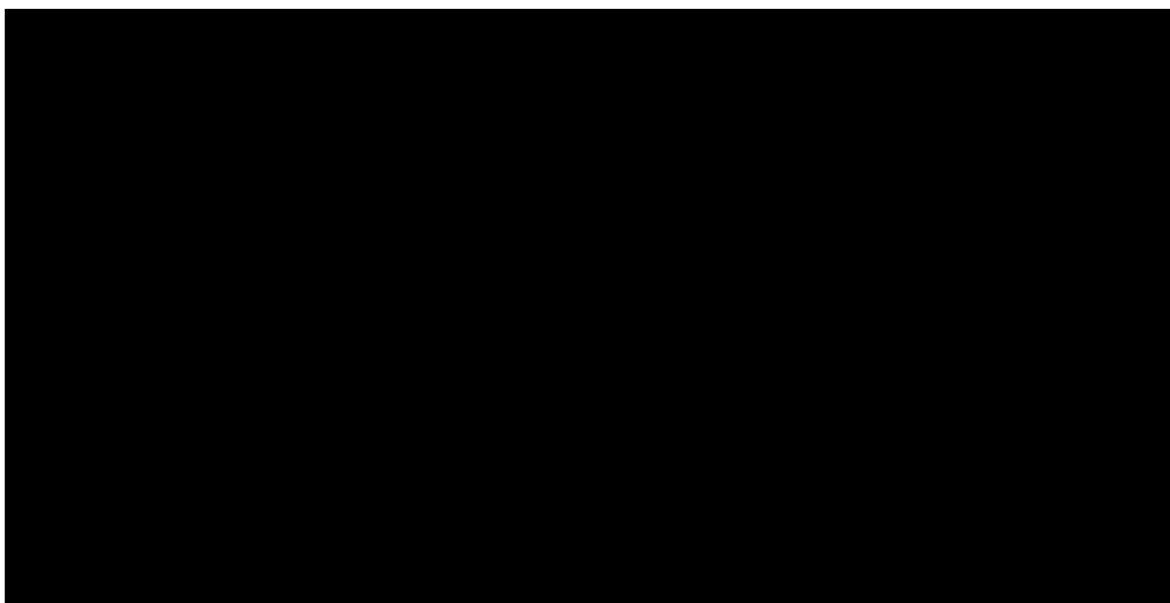
Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

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



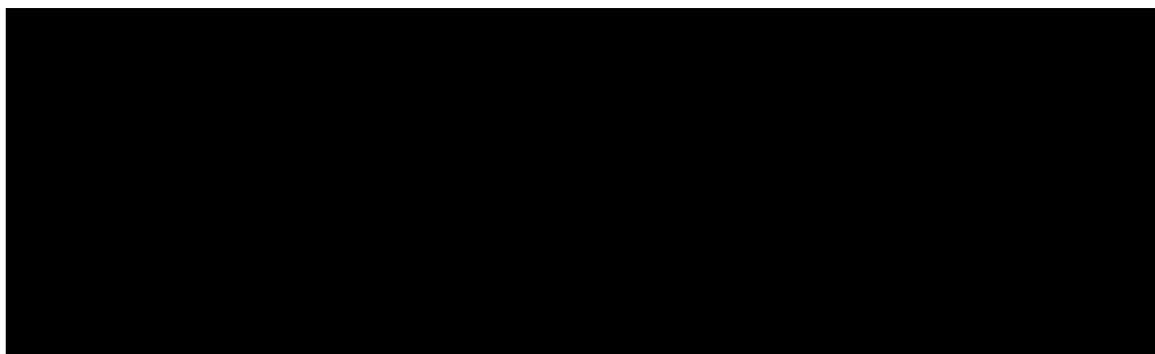
Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Obrázok 17: Extrapolácia krivky OS pre TPC v 25-ročnom horizonte



Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Obrázok 18: Porovnanie OS v prvých šiestich mesiacoch v základnom scenári od DR (vľavo) a po nastavení NIHO (vpravo)



Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Prežívanie bez progresie

Pri PFS v ramene ELRA zvolil DR v základnom scenári parametrizáciu pomocou Weibullovoho rozdelenia. Pri zohľadnení hodnôt AIC a BIC vykazuje Weibullovo rozdelenie 5. najpriaznivejší štatistický fit ku KM dátam (Tabuľka 12). Výber Weibullovoho rozdelenia odôvodňuje, podobne ako pri OS, skutočnosťou, že použitie Gompertzovej, generalizovanej gamma, log-normálnej a log-logistickej parametrickej funkcie na KM dáta PFS zo štúdie MagnetisMM-3 viedlo na základe vizuálnej inšpekcie DR k nadhodnocovaniu PFS (Obrázok 19, Obrázok 20).

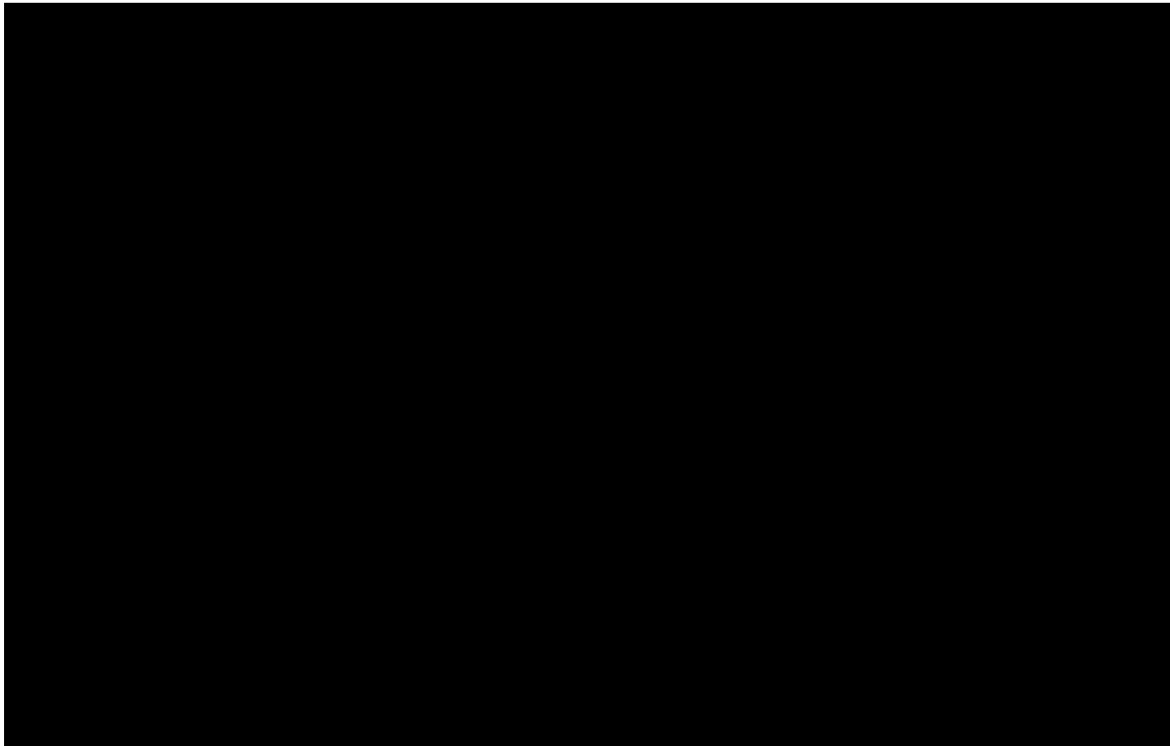
PFS v ramene komparátora modeluje DR pomocou adjustovanej krivky MAIC, v ktorej bol stanovený vážený účinok liečby na „shape“ a „scale“ parametre pre komparátor (TPC zo štúdie LocoMMotion). Výber tohto spôsobu modelovania odôvodňuje DR skutočnosťou, že pre koncový ukazovateľ PFS neplatí predpoklad proporcionality rizík a preto HR odvodené z MAIC nebolo možné použiť priamo na krivku ELRA. V súlade s odporúčaniami z NICE dokumentu technickej podpory číslo 14, bolo pre komparátor TPC zvolené (rovnako ako v prípade ELRA) Weibullovo rozdelenie [46].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou výber Weibullovej funkcie v ramene ELRA. Spôsob modelovania krivky PFS v ramene TPC **akceptujeme s neistotou**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

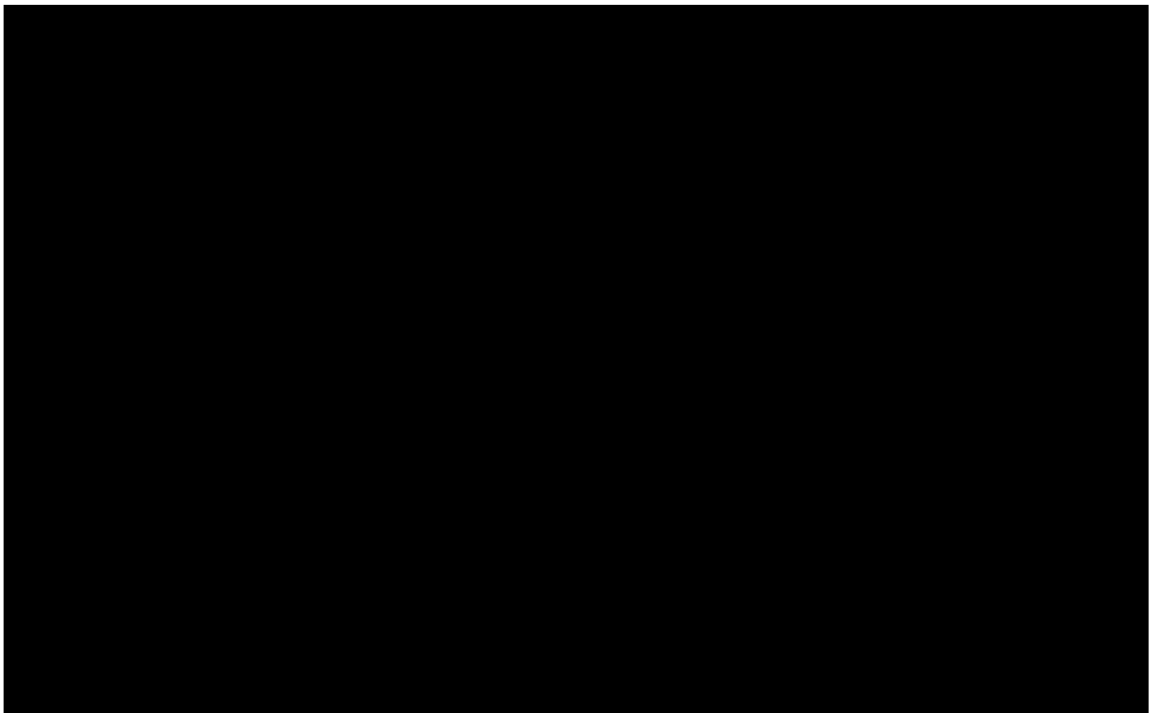
- **Akceptujeme** výber Weibullovej funkcie v ramene ELRA. Rovnako, ako v prípade modelovania krivky OS v ramene ELRA, štatistický fit pomocou hodnôt AIC/BIC (Tabuľka 12) považujeme za nie dostatočne relevantnú informáciu vzhľadom na nezrelosť dát PFS a krátke sledovanie pacientov v štúdiu v kontexte dlhodobej projekcie prínosu. Extrapolácie, ktoré vykazujú lepšiu prilnavosť ku KM dátam nie sú z dlhodobého hľadiska klinicky plauzibilné. Potenciálne konzervatívny prístup DR pri voľbe Weibullovo rozdelenia považujeme vzhľadom na kvalitu a zrelosť dát za vhodný. Extrapolácie krivky PFS pre rameno ELRA sú znázornené na obrázkoch nižšie (Obrázok 19, Obrázok 20). Považujeme za menej klinicky plauzibilné skoré pretínanie kriviek PFS a OS v ramene ELRA v základnom scenári DR aj v scenári NIHO. Porovnanie kriviek PFS a OS pre rameno ELRA aj TPC v základnom scenári od DR a po zmenách NIHO sú pre ilustráciu uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 23).
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania krivky PFS v ramene TPC, kedy je efekt liečby TPC zapracovaný prostredníctvom „shape“ a „scale“ parametrov. Tento prístup modelovania podhodnocuje PFS v ramene TPC v porovnaní s extrapoláciami PFS krivky zo štúdie LocoMMotion (Obrázok 21, Obrázok 22), avšak zohľadňuje prínos ELRA voči TPC z MAIC po úprave populácii.

Obrázok 19: Extrapolácia krivky PFS pre ELRA v 5-ročnom horizonte



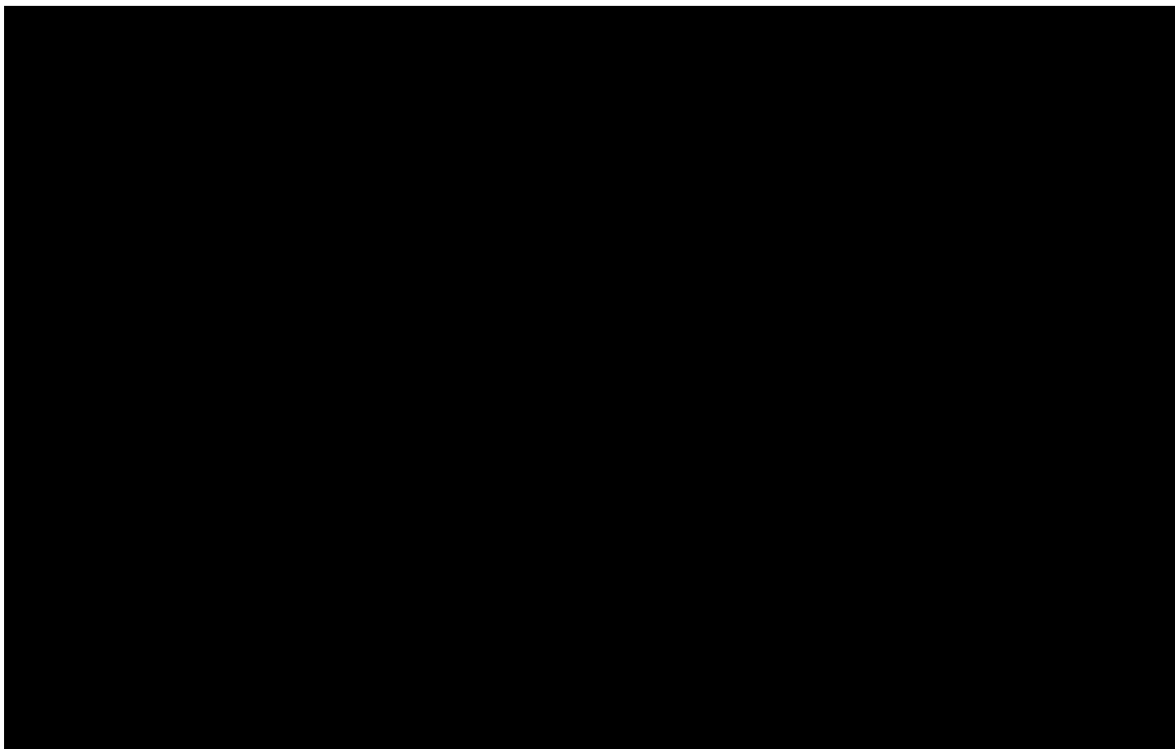
Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Obrázok 20: Extrapolácia krivky PFS pre ELRA v 25-ročnom horizonte



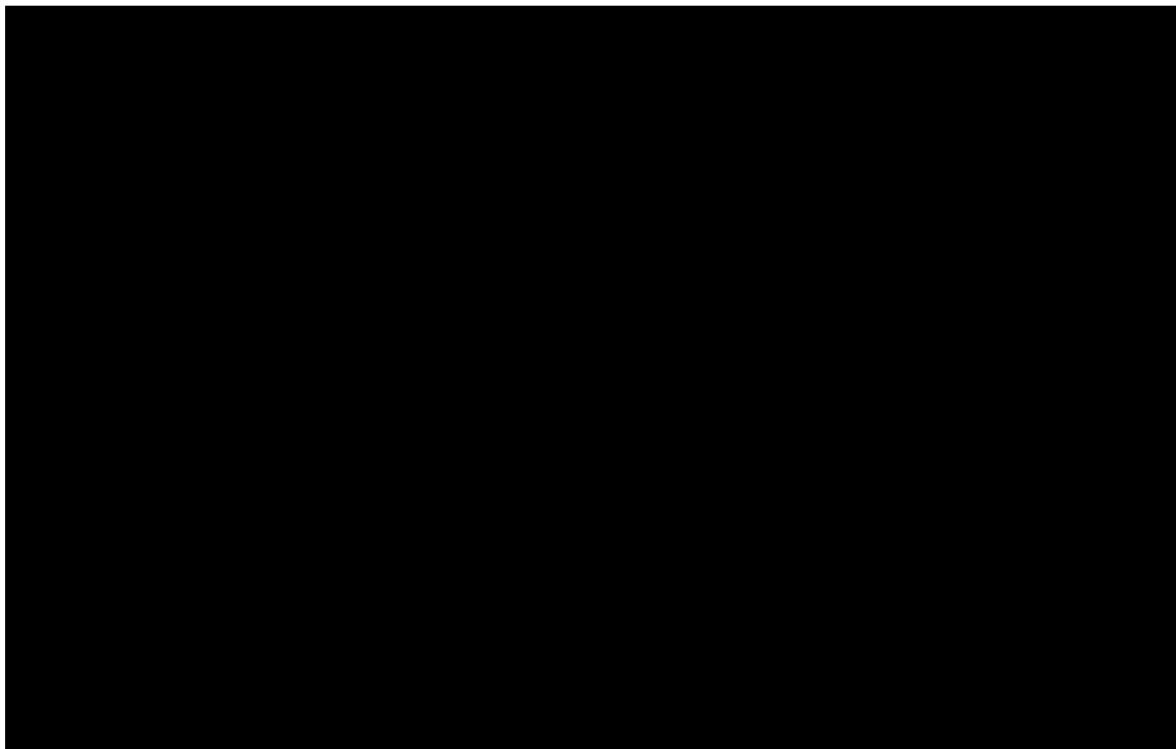
Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Obrázok 21: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 5-ročnom horizonte



Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Obrázok 22: Extrapolácia krivky PFS pre TPC v 25-ročnom horizonte



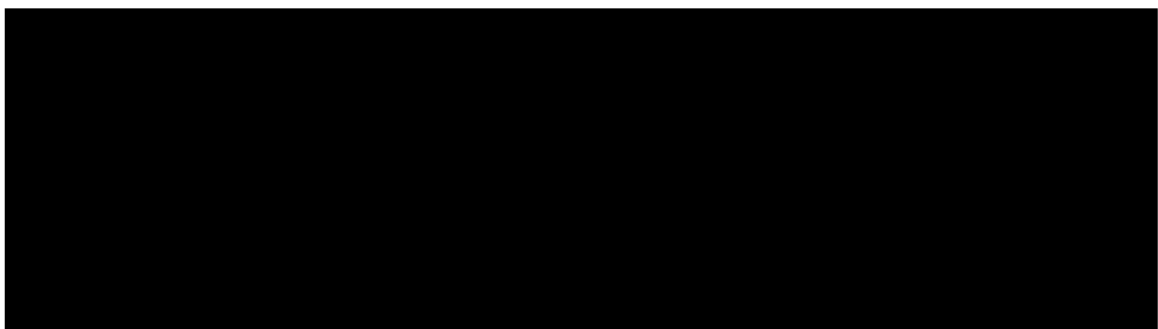
Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

| Rozdelenie | ELRA | | | | TPC (LocoMMotion) | | | |
|----------------------|------|-----|---------|---------|-------------------|-----|---------|---------|
| | AIC | BIC | Priemer | Poradie | AIC | BIC | Priemer | Poradie |
| Weibullova | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Log-normálna | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Exponenciálna | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Log-logistická | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Gompertzova | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Generalizovaná gamma | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Gamma | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Zdroj: [23, FEM - úprava NIHO]

Obrázok 23: Porovnanie PFS a OS v ramenách ELRA a TPC v základnom scenári od DR (vľavo) a v scenári NIHO (vpravo)



Zdroj: [FEM - úprava NIHO]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR predpokladá, že časom nedochádza k vyprchaniu prínosu ELRA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Neistotu mierne znižuje úprava spôsobu modelovania krivky TTD v NIHO nastavení, v ktorom je rozdiel medzi TTD a PFS (resp. OS) krivkou menší.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR používa v modeli hodnoty utilít odvodené z údajov o kvalite života zo štúdie MagnetisMM-3, ktoré uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). Hodnoty sa líšia v závislosti od stavu progresie pacienta a sú rovnaké pre obe ramená. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L podľa preferencie NICE. V modeli nie je zapracované znižovanie utilít na základe veku. Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu nežiaducich udalostí (okrem CRS a neurotoxicity) boli odvodené zo štúdie MagnetisMM-3. V prípade CRS a neurotoxicity bola dĺžka hodnoty príslušných disutilít prepočítaná z dát publikácie Howell et al [47]. Disutility v dôsledku AE sú započítané jednorazovo v prvom cykle. DR neuvažuje s disutilitami spojenými s rozdielnym spôsobom podania ELRA.

Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

| Zdravotný stav | Hodnota kvality života |
|-----------------|------------------------|
| Pred progresiou | 0,710 |
| Po progresii | 0,633 |

Zdroj: [23]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nezpracovanie znižovanie utility s rastúcim vekom pacientov. Použité hodnoty utilít v jednotlivých zdravotných stavoch a nezohľadnenie disutility v závislosti od spôsobu podania **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nezohľadnenie poklesu utilít so zvyšujúcim vekom pacientov. Do modelu sme zapracovali znižovanie kvality života s vekom podľa metodiky Ara et Brazier, 2010 [48]. Táto zmena zvyšuje ICUR o 1,4-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou** použité údaje o kvalite života zo štúdie MagnetisMM-3 pre zdravotné stavy. Hodnoty utilít považujeme vzhľadom na predošlé hodnotenia v indikácii MM za potenciálne vysoké. Hodnoty utilít zo štúdie MagnetisMM-3 sme porovnali s hodnoteniami č. 2A, 2B a 41 lieku Darzalex (účinná látka Dara) v indikácii novo diagnostikovaných pacientov s MM a s hodnotením č. 60 lieku Talvey v rovnakej indikácii, o akú žiada DR pri ELRA [32, 49, 50, 51]. Použitie týchto hodnôt výrazne ovplyvňuje ICUR (Tabuľka 14). V hodnoteniach Dara išlo o liečbu v 1. línii, a teda utility PD sú po 1. relapse, zatiaľ čo pri TAL sa jedná o 4. a ďalší relaps. Keďže so zvyšujúcim sa počtom relapsov pribúdajú príznaky ochorenia a zároveň sa kumuluje toxicita použitých liečiv, očakávali by sme po 4. relapse nižšiu utilitu než po 1. relapse. V hodnoteniach 2B a 41 sú však hodnoty utilít PFS nižšie ako v prípade štúdie MagnetisMM-3. V prípade porovnania utilít s hodnotením č. 60 TAL (rovnaká indikácia) bol v štúdiu MagnetisMM-3 zaznamenaný výraznejší rozdiel v utilitách medzi stavom PFS a PPS. V neposlednom rade uvádza DR vo FER tabuľku s hodnotami utilít podľa línie liečby u pacientov s RRMM [23, str.16]. Podľa tejto tabuľky sú hodnoty použité v tomto hodnotení výrazne vyššie. Na základe vyššie uvedených argumentov a citlivosti ICUR na zmeny hodnôt utilít považujeme tento aspekt za neistotu.
- **Akceptujeme** hodnoty disutilít spojených s AE a ich použitie v modeli.
- **Akceptujeme s neistotou** nezohľadnenie disutilít súvisiacich so spôsobom podania a potreby frekventovaných návštev vybraných zdravotníckych centier v prípade liečby liekom Elrexfio. Máme za to, že v porovnaní s TPC režimom, ktorý je možné užívať perorálne v domácom prostredí, je kvalita života pacientov na liečbe ELRA podávaným subkutánne v zdravotníckom zariadení znížená. Potreba dochádzania do zdravotníckeho zariadenia u pacientov užívajúcich ELRA je QW (neskôr časť pacientov Q2W). Vzhľadom na chýbajúce podkladové materiály pre zohľadnenie disutilít súvisiacich so spôsobom podania a časovú náročnosť zapracovania, tento aspekt akceptujeme s neistotou.

Tabuľka 14: Alternatívne hodnoty utilít a ich vplyv na ICUR

| Hodnotenie | Intervencia | Indikácia | Utilita PFS | Utilita PD | Δ ICUR pri použití týchto hodnôt |
|------------|-------------|--------------------------|-------------|------------|----------------------------------|
| 2A | DaraVTd | MM, 1L, vhodní na ASCT | 0,731 | 0,711 | + 2,3-tisíc €/QALY |
| 2B | DaraVMd | MM, 1L, nevhodní na ASCT | 0,667 | 0,590 | + 3,6-tisíc €/QALY |
| 41 | DaraRd | MM, 1L, nevhodní na ASCT | 0,705 | 0,663 | + 2,9-tisíc €/QALY |
| 60 | TAL | RRMM, 4.+L | 0,693 | 0,686 | + 6,6-tisíc €/QALY |

Zdroj: [32,49,50,51]

5.2.6 Náklady

Čas na liečbe

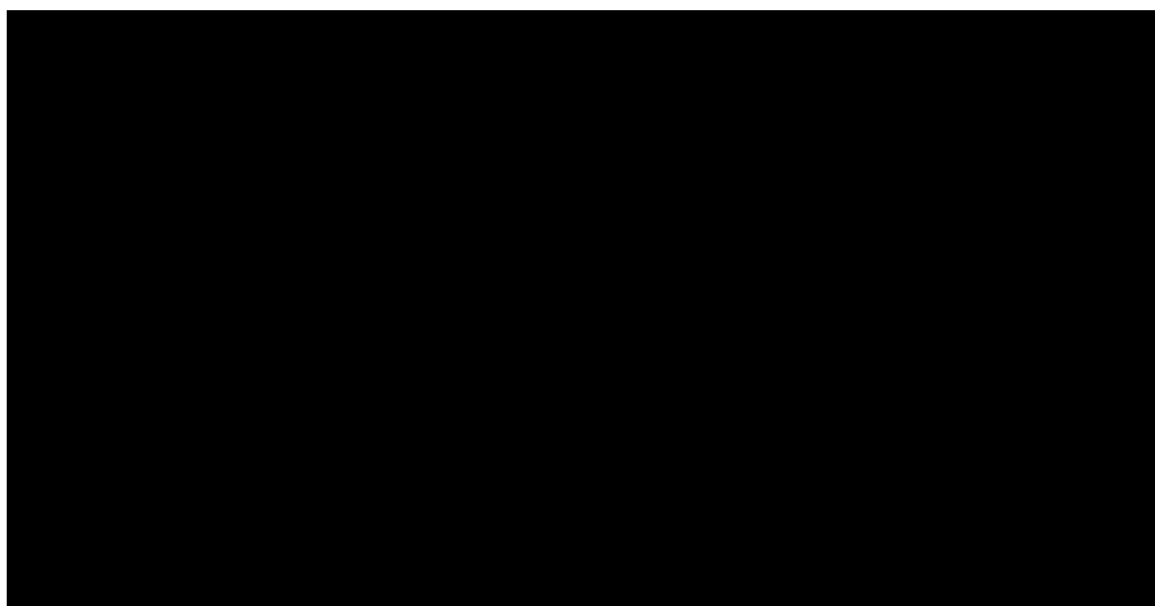
Náklady na lieky sú modelované pomocou krivky TTD (z angl. time to treatment discontinuation, čas do ukončenia liečby). Krivky TTD pre ELRA aj komparátor TPC boli odvodené na základe mediánov trvania liečby zo štúdií za predpokladu exponenciálneho rozdelenia pre oba liečebné režimy. DR uvádza vo FEM aj KM dáta pre TTD v ramene ELRA a ich extrapoláciu využitím parametrických rozdelení. Nastavenie DR v základnom scenári uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 15). Grafické zobrazenie TTD kriviek pre rameno ELRA a TPC v základnom scenári DR je zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 24).

Tabuľka 15: Nastavenie DR pre TTD v modeli

| Liečebný režim | Medián TTD (v mesiacoch) | Zdroj |
|----------------|--------------------------|--------------|
| Elranatamab | 5,5 | MagnetisMM-3 |
| TPC | 4,0 | LocoMMotion |

Zdroj: [23]

Obrázok 24: Extrapolácia krivky času na liečbe v ramene ELRA a TPC na základe mediánu dĺžky liečby za predpokladu exponenciálneho rozdelenia



Zdroj: [FEM, úprava NIHO]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme použitie exponenciálneho rozdelenia na základe mediánu pre rameno ELRA. V prípade TPC použitie exponenciálneho rozdelenia **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Neakceptujeme** exponenciálne rozdelenie na základe mediánu trvania liečby pre rameno ELRA. V základnom scenári DR ostáva v modeli po roku na liečbe ELRA ■ % pacientov, čo je v rozpore so štúdiou MagnetisMM-3, kde ostáva na liečbe po roku ešte 35,8 % pacientov. Toto nastavenie výrazne podhodnocuje podiel pacientov na liečbe ELRA v čase a s tým spojené náklady na liečbu.

Uprednostňujeme modelovanie TTD krivky na základe KM dát a ich extrapolácie, ktoré sú pre rameno ELRA dostupné vo FEM. Najlepšiu prílnavosť ku KM dátam vykazuje parametrizácia pomocou lognormálneho rozdelenia (Obrázok 25, Obrázok 26), ktorá má tiež najlepší fit na základe hodnôt AIC/BIC (Tabuľka 16). Rovnaké nastavenie zvolil pri hodnotení ELRA v predmetnej indikácii aj český SÚKL [22]. Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti, sme v modeli zmenili nastavenie modelovania krivky TTD na modelovanie pomocou lognormálneho rozdelenia. Táto zmena zvyšuje ICUR o 72-tisíc €/QALY.

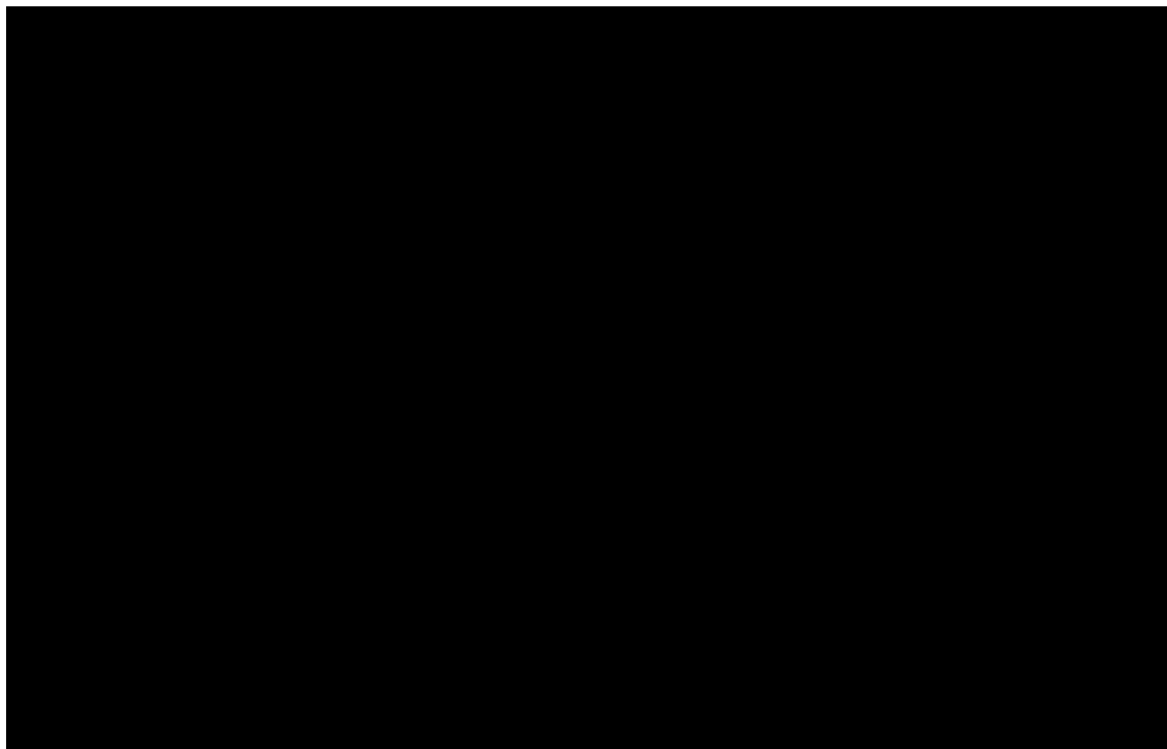
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie času na liečbe v ramene TPC s použitím mediánu trvania liečby 4,0 mesiace zo štúdie LocoMMotion za predpokladu exponenciálneho rozdelenia. Toto nastavenie, vzhľadom na PFS krivku v štúdii LocoMMotion, potenciálne nadhodnocuje náklady spojené s liečbou v ramene TPC. DR však nepredložil vo FEM KM dáta TTD a ich extrapoláciu pre rameno TPC zo štúdie LocoMMotion. Nepredpokladáme však výrazný dopad na ICUR preto nastavenie akceptujeme s neistotou.

Tabuľka 16: AIC a BIC pre krivku TTD v ramene ELRA

| Rozdelenie | ELRA | | | |
|----------------------|------|-----|---------|---------|
| | AIC | BIC | Priemer | Poradie |
| Weibullova | | | | |
| Log-normálna | | | | |
| Exponenciálna | | | | |
| Log-logistická | | | | |
| Gompertzova | | | | |
| Generalizovaná gamma | | | | |
| Gamma | | | | |

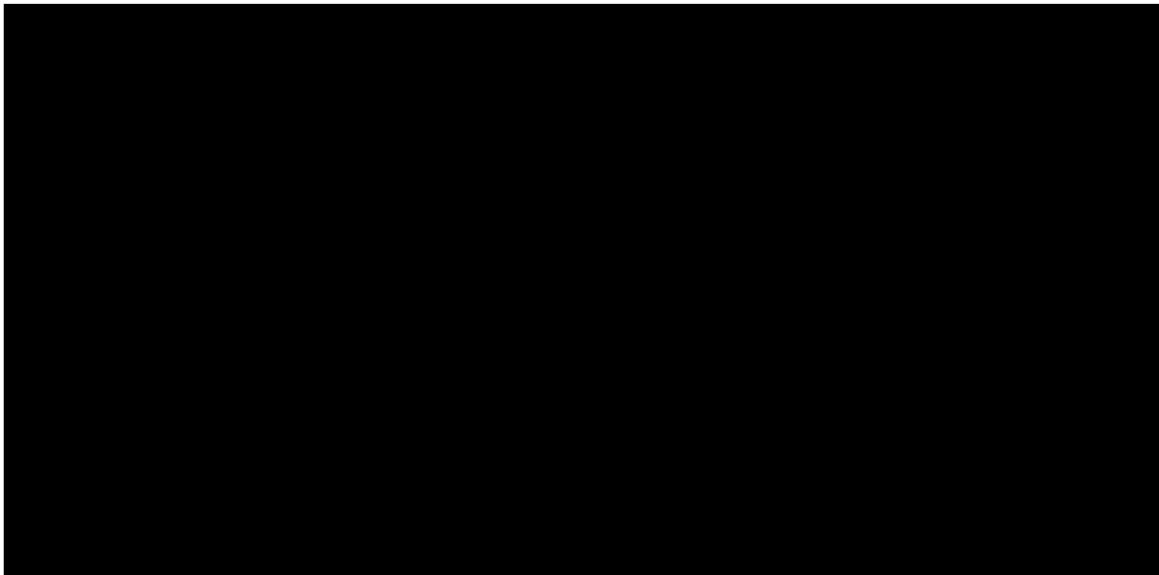
Zdroj: [FEM, úprava NIHO]

Obrázok 25: Extrapolácia krivky TTD pre ELRA v 5 ročnom horizonte



Zdroj: [FEM, úprava NIHO]

Obrázok 26: Extrapolácia krivky TTD pre ELRA v 25 ročnom horizonte



Zdroj: [FEM, úprava NIHO]

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa ZKL k 04/2024. Pri určovaní nákladov na liečbu ELRA 76 mg počíta DR, že ■■■ % pacientov prejde po 24 týždňoch liečby na dávkovanie Q2W. Náklady na liečbu TPC určuje DR váženým priemerom nákladov na jednotlivé režimy, podľa ich zastúpenia v terapeutickom mixe (■■■ % režim Pd a ■■■ % režim lxaRd) z prieskumu odborníkov, ktorý je predmetom obchodného tajomstva. DR uvažuje pri modelovaní s RDI (z angl. Relative Dose Intensity – relatívna intenzita dávky, vyjadruje podiel skutočne podaných dávok) na úrovni 78,35 % v ramene ELRA a 93,35 % v ramene TPC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme výšku úhrady za lieky tvoriace režim TPC, spôsob modelovania nákladov na lieky v ramene TPC a zmenu dávkovacieho režimu v ramene ELRA. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** použitú výšku úhrady za liek Ninlaro 4 mg (liečivo ixazomib), ktorú sme na základe MEA zmluvy upravili na ■■■ € za 4 mg balenie. Aktualizácia zvyšuje ICUR o približne ■■■ €/QALY.
- **Neakceptujeme** použitú výšku úhrady za liek Lenalidomid Sandoz 25 mg x 21 (liečivo lenalidomid), ktorú sme na základe ZKL z 09/2024 upravili na 452,73 € za 25mg x 21 balenie. Aktualizácia zvyšuje ICUR o približne 3-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** použitú výšku úhrady za liek Imnovid 4 mg (liečivo pomalidomid), ktorú sme na základe ZKL z 09/2024 upravili na 3 843,64 € za 4 mg x 21 balenie. Aktualizácia zvyšuje ICUR o približne 1-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** uplatnenie prechodu na Q2W dávkovanie ELRA 76 mg po 24 týždňoch ■■■ pacientov. Tento predpoklad nie je v súlade s SPC ani so štúdiou MagnetisMM-3 a podhodnocuje náklady na liečbu ELRA. Podľa SPC lieku Elrexfio môžu na dávkovanie Q2W prejsť iba pacienti, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu [16]. V štúdiu MagnetisMM-3 prešlo na dávkovanie Q2W 58 pacientov (47,2 %) [36]. Podiel pacientov, ktorí prejdú na dávkovanie ELRA 76 mg Q2W po 24 týždňoch sme upravili podľa údajov zo štúdie MagnetisMM-3 na 47,2 %. Táto zmena zvyšuje ICUR o 15-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie nákladov na liečivá v ramene TPC. Náklady na liečbu TPC určuje DR váženým priemerom nákladov na jednotlivé režimy, podľa ich zastúpenia v terapeutickom mixe z prieskumu odborníkov. Na základe Metodologickej príručky MZ SR č. 422/2011 Z. z. je možné trvať na použití najvyššej účinnosti a/alebo najlacnejších nákladov spomedzi jednotlivých zložiek mixu, ak by použitie mixu mohlo v podstatnej miere zvýhodňovať výsledok nákladovej efektívnosti oproti situácii, ak by terapeutický mix bol rozložený na samostatné komparátory [45]. Podiel pacientov na režime lxaRd sme upravili na 100 %. Táto zmena znižuje ICUR oproti základnému scenáru DR o 0,6-tisíc €/QALY. V kombinácii

s aktualizovanou úhradou za liek Ninlaro 4 mg a Lenalidomid Sandoz 25 mg x 21 tieto zmeny zvyšujú ICUR o ■■■ €/QALY.

- **Akceptujeme s neistotou** RDI na úrovni 78,35 % v ramene ELRA a 93,35 % v ramene TPC. V žiadosti o súčinnosť č. 1 sme prostredníctvom e-mailovej komunikácie požiadali DR o doplnenie argumentácie a spôsobu výpočtu pri určení hodnoty 78,35 %, ktorej zmena by mala výrazný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti ELRA. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 predložil DR tabuľku s uvedenou hodnotou RDI a vzorec výpočtu hodnoty RDI. Chýbajúce vysvetlivky k jednotlivým údajom nám však znemožnili podrobne preskúmať adekvátnosť použitého výpočtu. V odpovedi DR tiež chýba argumentácia pre použitie jednej hodnoty RDI na celý časový horizont modelovania. Máme za to, že RDI sa časom bude zvyšovať (na liečbe budú zotrúvať pacienti, ktorí liečbu ELRA dobre tolerujú), preto by bolo do modelu vhodné zapracovať variabilitu hodnoty RDI v čase. Pre ilustráciu vplyvu RDI na výslednú hodnotu ICUR uvádzame, že RDI nastavené na 100 % zvyšuje ICUR o 24-tisíc €/QALY. Nastavenie DR akceptujeme s neistotou, nakoľko sme z časových dôvodov nemali možnosť opätovne kontaktovať DR s požiadavkou o dodatočné vysvetlenie. Zároveň nedisponujeme lepšími podkladovými údajmi pre vykonanie zmeny v nastavení RDI.

Náklady na následnú liečbu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, v modeli sme vybrali nastavenie bez HCC. Vzhľadom na dávkovanie ELRA na začiatku každého cyklu nemá pri nákladoch na ELRA opodstatnenie aplikovať HCC. Cyklus v dĺžke 1 týždeň je dostatočne krátky, aby nebolo nutné využívať HCC. Vypnutie korekcie na polovicu cyklu zvyšuje ICUR o 0,5-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Náklady na podanie liekov, ostatné výkony, hospitalizácie a náklady súvisiace s úmrtím pacienta boli stanovené pomocou databázy jednotkových nákladov MZ SR a DRG systému s použitím základných sadziieb a relatívnych váh platných v roku 2024. V prvý týždeň podávania ELRA je u všetkých pacientov predpokladaná hospitalizácia z dôvodu možného výskytu AE. Náklady na AE sú započítané jednorazovo v prvom cykle. Využívanie zdravotnej starostlivosti v závislosti od zdravotného stavu (PFS, PPS), v ktorom sa pacient v modeli nachádzal, bolo odhadnuté DR na základe konzultácií s odborníkmi na manažment RRMM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili vážne nedostatky, ktoré by mali výrazný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekoviek ELRA sa vyhadzujú. Týmto spôsobom zahŕňa do modelovania nákladov v ramene ELRA aj náklady na odpad. V ramene TPC neuvažuje DR s nákladmi na nespotrebované zvyšky balení liekov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nezahrnutie odpadu pri liečivách v ramene TPC. **Akceptujeme** nastavenie v ramene ELRA. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** nezahrnutie odpadu pri liečivách v ramene TPC. Považujeme za potrebné uvažovať s nákladmi na nespotrebované časti balenia aj pri tabletových formách, keďže liečba nie je vždy ukončená po spotrebovaní balenia, ale v ľubovoľnom čase. Pri ukončení liečby je určitá časť balenia nespotrebovaná, ale VZP znáša celé náklady na toto balenie. Štandardne uvažujeme ako priemernú nespotrebovanú časť polovicu balenia, pri liekoch užívaných 3 týždne s následnou 1-týždňovou prestávkou sme započítali tretinu balenia. Pri preferovanom nastavení NIHO v hodnotení nákladovej efektívnosti (so 100 % podielom pacientov na IxaRd režime), sme uvažovali o veľkosti balenia 3x4 mg pri ixazomibe, 21x25 mg pri lenalidomide a 20x20 mg pri dexametazóne. Na náklady na nespotrebované časti balenia sme uplatnili diskontáciu vychádzajúcu z pomeru celkových nediskontovaných a diskontovaných nákladov na lieky. Táto zmena znižuje ICUR o 2-tisíc €/QALY.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil farmako-ekonomický model, ktorý prepočítaval prípadne zmeny v nastaveniach do niekoľkých sekúnd. Neboli zistené vážne nedostatky vo fungovaní farmako-ekonomického modelu.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára podľa DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). ELRA je v základnom scenári nákladovo efektívny voči TPC. ICUR je vo výške ■-tisíc €/QALY pri prahovej hodnote 61-tisíc €/QALY.

Tabuľka 17: Výsledky základného scenára predloženého DR

| Výsledky | ELRA | TPC |
|-------------------------------------|------|----------|
| Roky života (nediskontované) | ■ | ■ |
| QALY | | |
| Celkové QALY | ■ | ■ |
| QALY PFS | | |
| QALY PPS | | |
| Náklady | | |
| Celkové náklady | ■ | ■ |
| PFS | | |
| Náklady na lieky | | |
| Náklady na podanie | | |
| Náklady na ZS | | |
| Náklady na monitoring | | |
| Náklady na AE | | |
| PPS | | |
| Náklady na ZS | | |
| Náklady na monitoring | | |
| Náklady na úmrtie | | |
| Porovnanie | | |
| Inkrementálne QALY | | ■ |
| Inkrementálne náklady | | ■ |
| ICUR | | ■ |
| Prahová hodnota - násobok * | | 3 |
| Prahová hodnota - v € ** | | 60 622 € |

* doplnené NIHO, prahová hodnota DR bola upravená NIHO z ■ € na 60 622 €

** Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Zdroj: [FEM, úprava NIHO]

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

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

- Upravili sme spôsob modelovania krivky OS v ramene TPC z modelovania naviazaním HR na rameno ELRA na extrapoláciu na základe dát zo štúdie MagnetisMM-3 pomocou Weibullovoho rozdelenia.
- Upravili sme spôsob zohľadnenia všeobecnej mortality a aktualizovali sme zdrojové údaje.
- Zapracovali sme dekrement utility so zvyšujúcim sa vekom pacientov.
- Upravili sme spôsob modelovania krivky TTD v ramene ELRA z exponenciálnej distribúcie založenej na mediáne trvania liečby na extrapoláciu použitím individuálnych parametrických dát s log-normálnym rozdelením.
- Náklady na ixazomib sme upravili podľa MEA zmluvy.
- Náklady na lenalidomid sme upravili podľa ZKL z 09/2024.
- Náklady na pomalidomid sme upravili podľa ZKL z 09/2024.
- Podiel pacientov na Q2W dávkovaní ELRA po 24 týždňoch sme upravili podľa štúdie MagnetisMM-3.
- Podiel pacientov na režime IxaRd sme vo FEM upravili na 100 %.
- Korekciu na polovicu cyklu sme odstránili.
- Zapracovali sme náklady na nespotrebované zvyšky balení komparátorov.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V NIHO preferovanom nastavení farmako-ekonomického modelu dosahuje ELRA hodnotu ICUR voči TPC na úrovni ■■■ €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade. Podrobný výsledok analýzy nákladovej efektívnosti uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška úhrady v indikácii liečba pacientov s RRMM v 4. a vyššej línii za jedno balenie Elrexfio 76 mg vo výške ■■■ € a za 44 mg balenie vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárnii vo výške ■■■ % a zľavu ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady ■■■ € za 76 mg balenie a ■■■ € za 44 mg balenie.

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

Tabuľka 18: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO

| Výsledky | ELRA | TPC |
|-------------------------------------|------|----------|
| Roky života (nediskontované) | | |
| QALY | | |
| Celkové QALY | | |
| QALY PFS | | |
| QALY PPS | | |
| Náklady | | |
| Celkové náklady | | |
| PFS | | |
| Náklady na lieky | | |
| Náklady na podanie | | |
| Náklady na ZS | | |
| Náklady na monitoring | | |
| Náklady na AE | | |
| PPS | | |
| Náklady na ZS | | |
| Náklady na monitoring | | |
| Náklady na úmrtie | | |
| Porovnanie | | |
| Inkrementálne QALY | | |
| Inkrementálne náklady | | |
| ICUR | | |
| Prahová hodnota - násobok * | | 3 |
| Prahová hodnota - v €** | | 60 622 € |

* doplnené NIHO

** Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Zdroj: [FEM, úprava NIHO]

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 19: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

- DR nemá k dispozícii výsledky RCT, a preto modeluje prínos na základe výsledkov jednoramennej štúdie a MAIC, čo výrazne zvyšuje neistotu. Štandardne by pre hodnotenie nákladovej efektívnosti boli použité dáta z RCT, ktoré sú v hierarchii dôkazov na vyššom mieste, aby sa zabezpečila čo najnižšia neistota. Klinický dôkaz nižšej kvality neumožňuje s dostatočnou istotou odhadnúť rozdiel v účinnosti a tým je výrazne ovplyvnená aj neistota výsledku analýzy nákladovej efektívnosti.
- Štúdie s TPC použité v MAIC nezodpovedajú PICO, keďže zloženie TPC je v nich výrazne odlišné od TPC, ktoré DR použil ako komparátor na základe prieskumu. Nie je jasné, nakoľko dáta použité v MAIC zodpovedajú nášmu komparátoru, a preto považujeme neistotu pri odhade účinnosti za extrémnu.
- Modelovanie prínosu na základe nezrelých dát v OS a PFS spôsobuje neistotu. Pre hodnovernosť výslednej extrapolovanej krivky je zásadná kvalita použitých KM dát. Pri nezrelých dátach je zaznamenaný malý počet udalostí a tým sa znižuje aj hodnovernosť extrapolovanej krivky. Modelovaním na základe takýchto dát sa preto výrazne zvyšuje neistota výsledku analýzy.
- Modelovanie krivky PFS v ramene TPC, kedy je efekt liečby TPC zapracovaný prostredníctvom „shape“ a „scale“ parametrov je zdrojom neistoty. Použitie tohto spôsobu modelovania podhodnocuje PFS v ramene TPC v porovnaní s extrapoláciami PFS krivky zo štúdie LocoMMotion, avšak zohľadňuje prínos ELRA voči TPC z MAIC po úprave populácii.
- Neistota vyplýva tiež z použitých hodnôt utilít pre zdravotné stavy, ktoré sú v 4.+ línii vyššie než príslušné utility použité v iných NIHO hodnoteniach v rovnakej indikácii MM v 1. línii. To je v rozpore s predpokladom, že s počtom relapsov bude utilita klesať. Pri testovaní modelu sme zistili, že celkový výsledok je citlivý na zmenu týchto hodnôt.
- Zdrojom neistoty je aj nezohľadnenie disutilít súvisiacich so spôsobom podania a potreby frekventovaných návštev vybraných zdravotníckych centier v prípade liečby liekom Elrexfio.
- Modelovanie času na liečbe použitím mediánu trvania liečby 4,0 mesiace zo štúdie LocoMMotion za predpokladu exponenciálneho rozdelenia pri nedostupnosti KM dát a ich extrapolácie nadhodnocuje náklady spojené s liečbou v ramene TPC.
- Použitie hodnoty RDI zo štúdie MagnetisMM-3 na celý časový horizont modelovania je spojené s extrémnou neistotou, nakoľko použitá hodnota RDI má výrazný dopad na výsledný ICUR.

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. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Elrexfio v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasného počtu pacientov vhodných na liečbu a nejasnej miery budúcej penetrácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladá nástup pacientov na liečbu Elrexfio od 01/2025. Model dopadu na rozpočet pracuje s 28-dňovým cyklom. DR aplikuje ■■■ % mieru penetrácie trhu. Miera zotrvania na liečbe je určená na základe mediánu času na liečbe (z angl. Time on Treatment, ToT) zo štúdie MagnetisMM-3 (kohorta A, medián sledovania pacientov 14,7 mesiaca) v ramene ELRA (medián ToT ■■■ mesiacov) a mediánu ToT zo štúdie LocoMMotion v ramene TPC (medián ToT ■■■ mesiacov). DR uvažuje so ■■■ % podielom pacientov na liečbe do časového bodu, ktorý je určený mediánom ToT v príslušnom ramene. Po uplynutí tejto doby (■■■ mesiacov v ramene ELRA a ■■■ mesiacov po zaokrúhlení v ramene TPC) je na liečbe ■■■ % pacientov. Náklady na Elrexfio vychádzajú z DR požadovanej výšky úhrady ■■■ € za 44 mg balenie a ■■■ € za 76 mg balenie. Nahrádzanú liečbu predstavuje TPC v zložení: ■■■ % režim Pd a ■■■ % režim IxaRd, podľa výsledkov prieskumu odborníkov, ktorý bol dodaný DR. DR uvažuje s RDI pre ELRA na úrovni 78,0 % a TPC na úrovni 93,4 %. DR predpokladá, že ■■■ % pacientov prejde po 24 týždňoch na Q2W dávkovanie lieku Elrexfio 76 mg.

DR ako súčasť podania predložil prieskum z marca a apríla 2024 na 6 slovenských hemato-onkologických centrách, podľa ktorého odvodzuje počet pacientov vhodných na liečbu ELRA. Tieto pracoviská by podľa vyjadrenia DR mali zahŕňať ■■■ % pacientov s MM liečených na Slovensku. Výsledky pre celkovú populáciu pacientov s MM na Slovensku následne DR extrapoloval predelením výsledkov z prieskumu hodnotou ■■■. Takto extrapolované výsledky prieskumu DR použil nasledujúcim spôsobom:

- DR v prieskume uvádza počet pacientov s MM vhodných na liečbu bišpecifickými protilátkami (BŠP) v jednotlivých líniiach podľa tabuľky uvedenej nižšie (Tabuľka 20).
 - Za populáciu vhodnú na liečbu ELRA DR uvádza všetkých pacientov, ktorí sú aspoň v 2. línii liečby a zároveň spĺňajú podmienku TCE a sú do roka sú refraktérni na liečbu (TCR).
 - Podľa výpočtov DR tvorí populáciu vhodnú na liečbu spolu ■■■ pacientov.
- DR ■■■ medziročný nárast pacientov vhodných na liečbu Elrexfio. Počet pacientov vhodných na liečbu ELRA v rokoch 2025 – 2029 sumarizuje Tabuľka 21.
- Dopad na rozpočet rozpočítaný na roky sa vzhľadom na predpokladaný dátum zaradenia zhoduje s dopadom na rozpočet rozpočítanom na obdobia.

Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

| | Zahrnuté centrá (n pacientov)* | Celé Slovensko (n pacientov)** |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Počet pacientov s C90 | | |
| Počet pacientov s C90.0 | | |
| z toho momentálne v 1. línii liečby | | |
| z toho momentálne v 2. línii liečby | | |
| z nich spĺňajúci podmienku TCE | | |
| z nich do roka TCR | | |
| z nich vhodní na BŠP* (a) | | |
| z toho 3. línia liečby | | |
| z nich spĺňajúci podmienku TCE | | |
| z nich do roka TCR | | |
| z nich vhodní na BŠP (b) | | |
| z toho 4+. línia liečby | | |
| z nich spĺňajúci podmienku TCE | | |
| z nich do roka TCR | | |
| z nich vhodní na BŠP (c) | | |
| z toho bez liečby | | |
| vhodní na BŠP ročne (a+b+c) | | |

Vysvetlivky: *súčet z centier; ** údaje z centier extrapolované na celkovú populáciu (predpoklad ■ % pokrytia prevalence v rámci zahrnutých centier); BŠP – bišpecifická protilátka

Zdroj: [15]

Tabuľka 21: Počet pacientov liečených ELRA podľa DR v rokoch 2025 – 2029

| Rok | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|------|------|------|------|------|
| Pacienti vhodní na liečbu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov začínajúcich liečbu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov na liečbe k 31.12 daného roku | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Penetrácia trhu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Zdroj: [23]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

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

| Rok | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|------|------|------|------|------|
| Počet pacientov začínajúcich liečbu ELRA daný rok | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov na liečbe ELRA k 31.12. | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na nahrádzanú liečbu (TPC) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

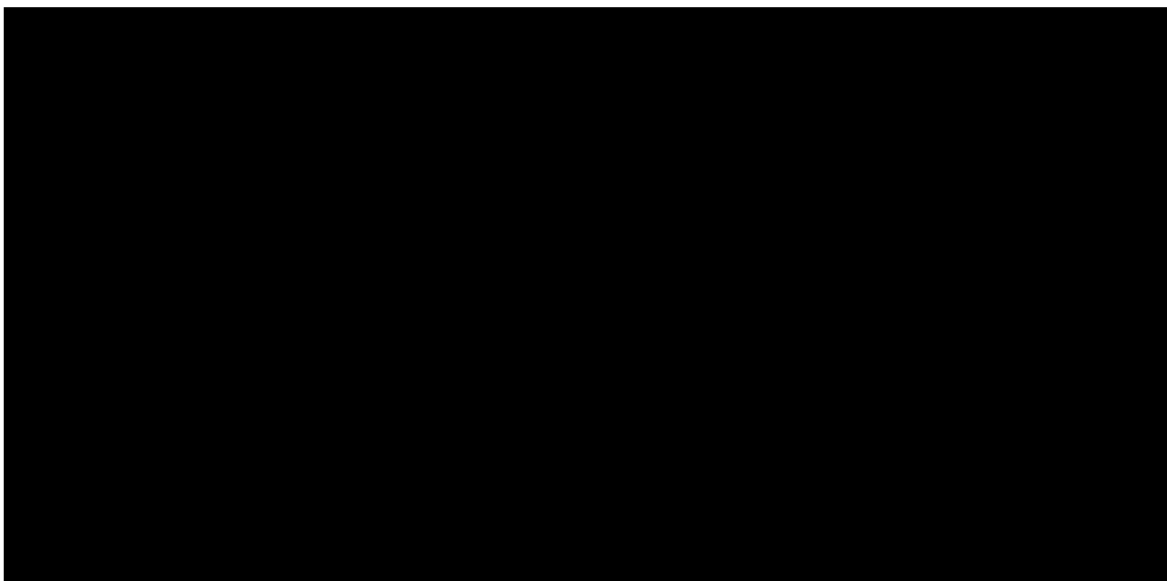
6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Náklady

Neakceptujeme spôsob zapracovania času na liečbe, použité náklady na lieky, uvedené RDI pre ELRA a TPC a podiel pacientov na dávkovaní ELRA Q2W po 24 týždňoch. **Akceptujeme** použitie mixu režimov v ramene TPC v uvedenom zastúpení a odhadované zaradenie do ZKL od 01/2025. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Čas na liečbe sme upravili v súlade so zmenou v modeli nákladovej efektívnosti.
 - V ramene ELRA sme nastavili čas na liečbe na základe extrapolácie KM dát zo štúdie MagnetisMM-3 pomocou lognormálneho rozdelenia.
 - V ramene TPC akceptujeme s neistotou použitie exponenciálneho rozdelenia na základe mediánu dĺžky liečby. Hodnotu mediánu ToT sme však upravili tak, aby sa zhodovala s hodnotou mediánu času na liečbe v modeli nákladovej efektívnosti (4,0 mesiaca). Čas na liečbe modelovaný DR v porovnaní s časom na liečbe v NIHO scenári je porovnaný na obrázku nižšie (Obrázok 27).
- Podiel pacientov, ktorý prešli na dávkovanie Q2W sme upravili podľa štúdie MagnetisMM-3 a v súlade s NIHO preferovaným nastavením vo FEM. Podľa SPC lieku Elrexfio môžu na dávkovanie Q2W prejsť iba pacienti, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu [16]. V štúdii MagnetisMM-3 prešlo na dávkovanie Q2W 58 pacientov (47,2 %) (viac v časti 5.2.6) [36].
- Náklady na liek Imnovid (liečivo pomalidomid) sme upravili v súlade s úpravami vykonanými v modeli nákladovej efektívnosti (viac v časti 5.2.6).
- Náklady na liek Ninlaro (liečivo ixazomib) sme upravili v súlade s úpravami vykonanými v modeli nákladovej efektívnosti (viac v časti 5.2.6).
- Náklady na liek Lenalidomid Sandoz 25 mg (liečivo lenalidomid) sme upravili v súlade s úpravami vykonanými v modeli nákladovej efektívnosti (viac v časti 5.2.6).
- Hodnotu RDI pre rameno ELRA a TPC sme upravili podľa hodnoty uvedenej vo FEM. Vo FEM je v ramene ELRA uvedené RDI 78,35 %, ktoré DR v modeli dopadu na rozpočet zaokrúhlil na 78 %. V ramene TPC je vo FEM uvedená hodnota RDI 93,35 %, ktorú DR v modeli dopadu na rozpočet zaokrúhlil na 93,40 %. Nakoľko spôsob zaokrúhlenia hodnôt RDI v modeli dopadu na rozpočet nie je v súlade s FEM a má vplyv na výsledok celkového dopadu na rozpočet boli hodnoty RDI zmenené podľa FEM.

Obrázok 27: Čas na liečbe modelovaný DR v základnom scenári modelu dopadu na rozpočet (čiarkovanou čiarou) a po úpravách NIHO (plnou čiarou) v oboch ramenách



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

Počet pacientov

Neakceptujeme predpoklady o počte pacientov na liečbe ELRA. Zvolenú penetráciu trhu **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** predpoklad DR o počte pacientov na liečbe ELRA, nakoľko nesúhlasíme s interpretáciou IO podľa DR. DR uviedol výpočet cieľovej populácie, kde počíta, že časť pacientov bude vhodná na liečbu ELRA už po zlyhaní na 2. línii. Počet pacientov vhodných na liečbu ELRA sme upravili tak, aby sa zhodoval s hodnotením č. 60 v rovnakej indikácii (n= 50) [32]. Rozumieme interpretácii IO, s ktorou pracoval DR, avšak nepovažujeme ju za správnu. V scenári NIHO pracujeme s predpokladom indikovania ELRA po troch predošliých líniiach liečby v súlade s navrhovanou úpravou indikačného obmedzenia podľa NIHO. Podrobnejšie informácie uvádzame v časti 3.8.
- Nie sú k dispozícii spoľahlivé dáta o počte/podiele pacientov, ktorí sa dostanú do pokročilých línii liečby RRMM, ani dáta o počte pacientov, ktorí by splnili uvedené kritériá vhodnosti. Nie je preto možné vypočítať počet vhodných pacientov podľa obvyklého preferovaného postupu NIHO.
- Uvažovaný počet pacientov na liečbe ELRA podľa oslovených odborníkov je 20 – 50 pacientov ročne, čo sa nezhoduje s predpokladmi DR.
- **Akceptujeme s neistotou** ■■■ % penetráciu trhu od prvého roku ■■■ pacientov na liečbu. Tento postup je v súlade s predošlým NIHO hodnotením liečiva TAL v rovnakej indikácii (NIHO hodnotenie č. 60). V prípade kategorizácie liečiva TAL odporúčame zmeniť uvažovanú penetráciu trhu.
- Štandardne požadujeme, aby do modelu dopadu na rozpočet vstupovali samostatne v dvoch ramenách pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu a v budúcnosti vhodní na liečbu. V predloženej modeli sa uvažuje iba o pacientoch, ktorí budú v budúcnosti vhodní na liečbu. Nastavenie **akceptujeme** vzhľadom na pokročilosť línie a s tým súvisiace očakávané prežívanie pacientov. Napriek tomu však uvedený nedostatok môže viesť k podhodnoteniu počtu pacientov na liečbe a tým zvyšuje neistotu v odhade.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Elrexfio v tretí rok vo výške ■■■ mil. € a čistý dopad ELRA vo výške ■■■ mil. €. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za vysokú a spočíva najmä v odhade počtu pacientov vhodných na liečbu ELRA a uvedenou penetráciou trhu. Po prípadnej kategorizácii TAL je potrebné zohľadniť aj penetráciu TAL. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

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

| Rok | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|------|------|------|------|------|
| počet pacientov začínajúcich liečbu ELRA daný rok | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| počet pacientov na liečbe ELRA k 31.12. daný rok | 29 | 43 | 53 | 60 | 66 |
| Náklady na ELRA pri požadovanej úhrade (■■■ € a ■■■ €) | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ |
| Náklady na ELRA pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■ € a ■■■ €) | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ |
| Náklady na komparátor TPC | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ |
| Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ |
| Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ |

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

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

| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | |
|---|---|
| Element ID | Výskumná otázka |
| 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 priania 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

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

Z klinickej časti hodnotenia možno konštatovať, že na základe MAIC liečba ELRA preukázala prínos v ORR, PFS a OS voči TPC. Výsledky z hlavnej jednoramennej klinickej štúdie MagnetisMM-3 naznačujú počiatkové zhoršenie kvality života oproti východiskovému stavu v prvých cykloch liečby ELRA. U časti pacientov, ktorá zotrvala na liečbe, bolo postupne pozorované mierne zlepšenie kvality života oproti východiskovému stavu. Kvalita klinického dôkazu štúdie MagnetisMM-3 a MAIC je však spojená s extrémnou neistotou. Keďže nie je k dispozícii porovnanie s komparátorom, výsledky kvality života sú zdrojom neistoty. Vzhľadom na krátke sledovanie pacientov a chýbajúce porovnanie je hodnotenie bezpečnosti obmedzené. Liek Elrexfio je na európskej úrovni podmienčne registrovaný a EMA očakáva výsledky z RCT vrátane bezpečnosti predtým, než bude liek štandardne registrovaný. V porovnaní s liekom Talvey, ktorý je momentálne v procese kategorizácie, nemá liek Elrexfio status orphan. Pri generovaní dôkazov mohli byť prítomné etické prekážky v súvislosti s inklúznymi a exklúznymi kritériami štúdií, ktorých sa mohli zúčastniť len pacienti s určitým výkonnostným skóre (ECOG: 0 – 1 resp. 0 – 2) [34, 35, 36, 37, 38].

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníčky oslovené NIHO sa zhodujú, že na Slovensku je v 4. a najmä vo vyšších líniách momentálne k dispozícii iba obmedzené spektrum nízko účinných liečob. Opakovanie už podávanej liečby má podľa odborníčov nedostatočný efekt. V prípade liečiva Dara nie je dokonca opakovaná liečba podľa vyjadrení odborníčov hrazená zdravotnými poisťovňami. Liečbu BCMA s novým mechanizmom účinku u pacientov s RRMM považujú odborníčky za nevyhnutnú a očakávanú vzhľadom na klinickú prax z okolitých krajín.

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania ELRA na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

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

Podávanie ELRA subkutánnou injekciou má prebiehať v zdravotníckom zariadení [16, 23]. Môže byť náročnejšie pre pacientov, ktorí majú problém s pravidelným dochádzaním do zdravotníckeho zariadenia v porovnaní s aktuálne používanými režimami IxaRd a Pd v tabletovej forme.

7.2. Organizačné aspekty

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

Liečivo ELRA je podávané v s.c. forme zdravotníckym pracovníkom. Pred začiatkom liečby je potrebné urobiť kompletný krvný obraz, na základe výsledkov ktorého sa musí vylúčiť akákoľvek možnosť aktívnych infekcií. Pred začiatkom liečby je potrebná tiež hospitalizácia z dôvodu premedikácie, ktorá má znížiť riziko CRS [16]. Podľa dvoch oslovených odborníčov sa prvé 2 dávky podávajú na lôžkovom oddelení pre odsledovanie novej toxicity. Následne je liečba plne ambulantná. V porovnaní s režimami Pd a IxaRd tak liečba ELRA môže zvýšiť organizačnú záťaž. Vzhľadom na očakávané zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s TPC očakávame aj zvýšenie organizačnej záťaže pri dlhodobom sledovaní pacientov.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Liečbu ELRA má indikovať onkológ alebo hematológ na pracovisku uvedenom v IO. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [16, 23].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie o patientskych očakávaniach ohľadne liečby ELRA od oslovených patientskych organizácií.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Na základe informácií získaných v priebehu hodnotenia nepredpokladáme, že existujú skupiny pacientov, ktoré by nemali prístup k súčasne dostupným terapiám. V IO sú vyhradené pracoviská, na ktorých bude možné indikovať liečbu ELRA [23]. Počet pracovísk, na ktorých je možné indikovať liečbu ELRA je v porovnaní s komparátormi vyšší. Oba komparačné režimy (IxaRd, Pd) sa však podávajú v tabletovej forme v domácom prostredí. V prípade liečby ELRA budú pacienti pri úvodných nábehových dávkach podľa vyjadrení odborníčov hospitalizovaní. Následne bude liečba ELRA podávaná ambulantne a to subkutánnou injekciou každý týždeň. V prípade odpovede pacienta na liečbu je možné znížiť frekvenciu podania po 24 týždňoch liečby na každý druhý týždeň [23]. V porovnaní s komparátormi bude teda liečba ELRA (najmä u pacientov s horšou geografickou dostupnosťou) časovo a finančne náročnejšia.

Podľa oslovených odborníčov sú na liečbu BCMA vhodní pacienti s ECOG 0 – 2 bez závažných komorbidít.

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

V priebehu hodnotenia neboli získané žiadne informácie od pacientov ohľadne vplyvu technológie na prácu a každodenný život. Hoci na základe prínosu v ORR možno očakávať pozitívny vplyv, podiel pacientov s AE bol počas liečby ELRA vysoký. Údaje o bezpečnosti sú zatiaľ obmedzené a očakáva sa ich doplnenie. Celkový vplyv liečby ELRA na každodenný život je vzhľadom na uvedené nejasný.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia neboli zistené špecifické nároky v oblasti komunikácie medzi pacientom a jeho lekárom súvisiace s liečbou ELRA. V prípade lieku Elrexfio existuje karta pacienta, ktorá obsahuje dôležité otázky a informácie, ktoré by mal pacient prekonzultovať so svojím lekárom alebo lekárnikom [52]. Takýmto spôsobom je možné pacientov informovať o rizikách liečby a zabezpečiť dodržiavanie odporúčaných postupov.

Vzhľadom na možné riziko výskytu CRS alebo ICANS je potrebné pacientov poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc pri príznakoch CRS alebo ICANS [16].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liek Elrexfio sa podáva dospelým pacientom. Ženy vo fertilnom veku počas a 6 mesiacov po liečbe ELRA majú užívať účinnú antikoncepciu a nemajú dojsť. Počas tehotenstva sa ELRA neodporúča. ELRA sa nemá podávať pacientom s aktívnou závažnou infekciou. Zvýšená pozornosť sa má venovať pacientom, ktorí prekonal CRS pri predchádzajúcich dávkach ELRA. Z dôvodu možných neurologických AE majú byť pacienti poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov počas fázy postupného zvyšovania dávky, 48 hodín po ukončení fázy postupného zvyšovania dávky a v prípade nového nástupu akýchkoľvek neurologických príznakov, až kým príznaky neustúpia [16]. Podľa odborníčky B sú na liečbu vhodní pacienti v dobrom výkonnostnom stave ECOG 0 – 2. Podľa odborníčky A bol liek Elrexfio účinný u všetkých pacientov, avšak nižšia efektivita (podobne ako u iných liekov pri MM) bola pozorovaná u vysokorizikových pacientov (ako je riziková genetika a extramedulárne ochorenie).

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Ing. Milan Piroš, PhD.
Mgr. Katarína Gáliková
Mgr. Nina Královič, PhD.
Ing. Kristína Královičová

Rola autorov: MP je prvým autorom hodnotenia; KG je druhou autorkou hodnotenia; NK supervízovala medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); KK supervízovala ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

| | | |
|----------------------|---------------|-----------------------------------|
| Klinické odborníčky: | Odborníčka A: | MUDr. Miriam Ladická |
| | Odborníčka B: | Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD. |
| | Odborníčka C: | MUDr. Natália Štecová |
| | Odborníčka D: | MUDr. Juliana Holasová |

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

Piros M., Galikova K., Kralovic N., Kralovicova K.: Liečivo elranatamab (Elrexio) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom v 4. a ďalšej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 76; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a 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] International Myeloma Foundation: What are MGUS, smouldering multiple myeloma, and active multiple myeloma?; použité v 01/2024; <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm>
- [2] NHS; Overview - Multiple myeloma; použité v 01/2024; <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-myeloma/>
- [3] International Myeloma Foundation: Patient Handbook for the newly diagnosed; použité v 01/2024; <https://issuu.com/international-myeloma-foundation/docs/patient-handbook-en?fr=sM2MwYzQ2MzkwMTY>
- [4] UpToDate: Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis; použité 06/2024.
- [5] EMA; Talquetamab orphan designation for treatment of multiple myeloma; použité v 01/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2486>
- [6] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015, 33(26):2863-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
- [7] UpToDate: Laubach JP. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies; použité 06/2024.
- [8] Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, et al. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma, Expert Rev of Hematol. 2020, 13:9, 1017-1025, DOI: 10.1080/17474086.2020.1800451
- [9] Česká myelomová skupina: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2023; použité v 01/2024; <https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/2023-transfuze-hematologie-dnes.pdf>
- [10] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17: e328-e346.
- [11] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022 Aug;97(8):1086-1107. DOI: 10.1002/ajh.26590. Epub 2022 May 23. PMID: 35560063; PMCID: PMC9387011.
- [12] Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021; 20: e119-e130; DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3)
- [13] Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2021, 32,3, str. 309-322; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- [14] Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2023;21(12):1281-1301. doi:<https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0061>. Pozn.: Dostupná tiež verzia 04/2024 bez zmien v odporúčaníach pre Elrexfio.
- [15] Kuchar J, Danáčová L, Psota M: Zdravotná starostlivosť u pacientov s mnohobočným myelómom na Slovensku: Súhrnná správa z konzultácie s odborníkmi. 2024, Evidensa, Predmet obchodného tajomstva.
- [16] EMA; SPC lieku Elrexfio; Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_sk.pdf
- [17] EMA; Elrexfio – Overview. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexfio>
- [18] EMA; Elrexfio – Assessment history; použité v 06/2024: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexfio#assessment-history>
- [19] EMA; Elrexfio – Authorisation history; použité v 06/2024: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexfio#authorisation-details>
- [20] NICE; Elranatamab for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments, *In development*; Dostupné v 26.06.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10918>
- [21] NICE; Elranatamab for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments [ID4026], Draft guidance consultation, Dostupné v 26.06.2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10918/documents/consultation-document-2>
- [22] SÚKL; Hodnotenie lieku Elrexfio, spisová značka: SUKLS35667/2024. Dostupné v 06/2024 z <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS35667%2F2024>

- [23] Farmako-ekonomický rozbor lieku Elrexfio a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 34052, 34053 – typ A1N. Použité v 06/2024. Link na konanie: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34052> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34053>
- [24] NICE; Draft guidance consultation. Dostupné 08/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10918/documents/consultation-document-2>
- [25] CDA; Elranatamab: Reimbursement Review. Dostupné z: <https://www.cda-amc.ca/elranatamab>
- [26] FDA; HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION – ELREXFIO, Dostupné 08/2024z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761345s000bl.pdf
- [27] MZSR; Zoznam kategorizovaných liekov; použité v 01/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>
- [28] EMA SPC lieku Ninlaro; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_sk.pdf
- [29] EMA; SPC lieku Revlimid; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_sk.pdf
- [30] ŠÚKL; SPC lieku Dexametazón Krka; použité v 01/2024; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00725961.pdf>
- [31] EMA; SPC lieku Imnovid; použité v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_sk.pdf
- [32] Colotková K., Kráľovič N., Šeliga L., Tomek F., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo talkvetamab (Talvey) v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom v 4. a ďalšej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 60; 2024; Bratislava: NIHO.
- [33] ClinicalTrial.gov; MagnetisMM-1 (NCT03269136): PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03269136>
- [34] ClinicalTrials.gov; MagnetisMM-3 (NCT04649359) Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649359>
- [35] Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Current Medical Research and Opinion*. 2023;40(2):199-207. doi:<https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2277850>. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2023.2277850>
- [36] Lesokhin AM, Tomasson MH, Bertrand Arnulf, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nature Medicine*. Published online August 15, 2023. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9>. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02528-9#Sec17>
- [37] ClinicalTrial.gov; LocoMMotion (NCT04035226): A Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including Proteasome Inhibitor (PI), Immunomodulatory Drug (IMiD), and Cluster of Differentiation 38 (CD38) Monoclonal Antibody Treatment. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035226>
- [38] Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. Published online March 24, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2> Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01531-2>
- [39] Bal S, Malek E, Kansagra A, et al. Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies. *Leukemia*. 2022;36(3):877–880. doi: 10.1038/s41375-021-01471-3. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01471-3>
- [40] Mohamad M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *British journal of haematology*. Published online February 29, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.19346>. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.19346>
- [41] EMA; Elrexfio – Assessment report; použité v 06/2024. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report_en.pdf

- [42] CADTH; Reimbursement Recommendation Elranatamab (Elrexio). použité v 07/2024. Dostupné z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0315_Final_Recommendation.pdf
- [43] ClinicalTrial.gov; MagnetisMM-5(NCT05020236): Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05020236>
- [44] Mohty M et al. Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3, Poster Presentation at EHA 2024 (Abstract P932.). Dostupné z: <https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/86c9cdce-b788-43cc-83c4-346631e5b777/EHA%202024%20Long-Term%20Survival%20in%20Phase%20%20MagnetisMM-3%20Trial%20in%20RRMM.pdf>
- [45] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [46] NICE; DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data, dostupné 08/2024 z odkazu: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
- [47] Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. *Pharmacoeconomics - Open*. 2022;6(3):367-376. doi:<https://doi.org/10.1007/s41669-021-00316-0>. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9043043/pdf/41669_2021_Article_316.pdf
- [48] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [49] Kozak D., Stanak M.; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2A; 2022; Bratislava: NIHO.
- [50] Kozak D, Stanak M.; Liečivo Daratumumab (Darzalex) v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom v prvej línii, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 2B; 2022; Bratislava: NIHO.
- [51] 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.
- [52] ŠÚKL; Elrexio, Karta pacienta. Dostupné 08/2024 z: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Edukacne_materialy/Elrexio_Karta_pacienta.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky C

Liečivo elranatamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho mnohopočetného myelómu v 4. a vyššej línii po predošlej liečbe imunomodulačnou látkou, inhibítorom proteazómu a anti-CD38 protilátkou.

| | |
|---|---|
| <p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. | |
| O Vás | |
| Vaše meno | MUDr. Natália Štecová |
| Názov organizácie | Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice |
| Pracovná pozícia | lekár |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste: | <input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte): |
| Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia) | Bez konfliktu záujmov |
| Zdravotný problém a opis liečiva | |
| B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? | 1. Dobrá účinnosť a bezpečnosť liečby, pri ktorej dôjde k významnému zlepšeniu klinického stavu – ústupu prejavov ochorenia (bolesť, slabosť, teploty – príznaky sú u každého pacienta iné) a ku laboratórnemu zlepšeniu aspoň o 75 % - pokles celkových bielkovín, paraproteínu, voľných ľahkých reťazcov, hyperkalcémie, úprava anémie, leukopénie, stabilizácia osteolytických ložísk v kostiach, a pod. - príznaky sú u jednotlivých pacientov rozdielne. 2. Zlepšenie prežívania bez progresie, bez potreby liečby, bezpečnosť liečby – nízka toxicita, prijateľné spektrum možných nežiadúcich účinkov, predĺženie dĺžky života v dobrej kvalite |

| | |
|---|---|
| | <p>3. Predĺženie obdobia bez liečby v populácii silne predliečených pacientov, tč. sa PFS odhaduje 2-3 mesiace, bišpecifické protilátky majú potenciál predĺžiť interval niekoľkonásobne, pri 15 mesačnom sledovaní v klinickej štúdií prežíva bez progresie ochorenia 50,9% pacientov a medián trvania odpovede nebol v tomto období dosiahnutý. V sledovanom období celkovo prežívalo 56,7 % pacientov, väčšina z nich v kompletnej remisii, čo je predpokladom predĺženia aj celkového prežívania. Tieto výsledky sú klinicky významné so signifikantným prínosom oproti iným možnostiam.</p> <p>Očakávania sa líšia podľa toho, o ktorý relaps sa jedná... s počtom relapsov sa odpovede skracujú, v 4. a vyššej línii sa počítajú na niekoľko mesiacov Podľa výsledkov klinických štúdií má dobrú účinnosť a bezpečnostný profil, vo vyššej ako 4.línii nie je u nás k dispozícii žiadna potenciálne účinná liečba, opakovanie už podávanej liečby je väčšinou s nedostatočným efektom, aj keď sa to podáva, pretože nie je iná možnosť.</p> |
| <p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p> | <p>1. nedisponujem celoslovenskými dátami, za Košický kraj odhadujem do 10 pacientov ročne</p> <p>2. Podskupiny pacientov, ktoré už absolvovali liečbu proteázomovým inhibítorom, imunomodulátorom a monoklonálnou protilátkou anti CD38 a sú na niektorú z týchto možností rezistentní, by mohli z bišpecifickej protilátky profitovať, pretože pre týchto pacientov nemáme dostatočne účinnú liečbu, vhodnejšie tiež pre pacientov, ktorí už vyvinuli dlhodobejšie, alebo závažnejšie NÚ predchádzajúcich terapií a nie sú vhodní na opakovanú liečbu, alebo táto nie je k dispozícii – nie je schvalovaná</p> |
| <p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p> | <p>Nepoužíva sa</p> |

| | |
|---|---|
| <p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Je podľa Vašich skúseností opakovaná liečba (z angl. re-treatment) liečivom daratumumab (v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami) štandardne preplácaná zdravotnými poisťovňami v 4. a vyššej línii? 4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ochorenie je diagnostikované najčastejšie v špecializovaných hematologických ambulanciách, menej často na neurochirurgických pracoviskách pri riešení patologických zlomenín stavcov ako výsledok histologického vyšetrenia z ložiska, zriedka u nefrológa pri riešení príčiny obličkového zlyhávania . 2. V 4. línii je k dispozícii: <ul style="list-style-type: none"> - daratumumab monoterapia – nedostatočná liečba - ixazomib + lenalidomid + dexametazon – má vysoký výskyt hematologickej a nehematologickej toxicity - pomalidomid+ dexametazon – v praxi nepreukázal dostatočnú účinnosť v pokročilých líniiach - lenalidomid + bortezomib + dexametazon – opakovanie liečby so slabšou účinnosťou, navyše bortezomib nie je možné opakovať, pretože väčšina pacientov ho má v 1.-2. línii a rozvinie pri ňom polyneuropatiu rôzneho stupňa, čo neumožňuje jeho opätovné podávanie - bendamustin – je na výnimku MZ používaný v neskorších relapsoch pre absenciu iných možností, ale nie je v žiadnych svetových ani európskych odporúčaniach na liečbu MM 3. opakovaná liečba nie je preplácaná ZP v 4. a vyššej línii 4. štandardné postupy existujú a sú publikované ako Supplementum 2 v „Transfúze a hematologie dnes“, ročník 29/2023, obsahujú dodatky o špecifikách – obmedzeniach liečby na Slovensku 5. V následných líniiach sú liečebné možnosti veľmi obmedzené ... klasická chemoterapia s nízkym kuratívnym potenciálom a vysokou toxicitou (režimy na báze cisplatiny, cyklofosfamidu, bortezomibu, bendamustinu) |
| <p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p> | |
| Etické a organizačné aspekty | |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p> | <p>Existujú skupiny pacientov, ktoré kvôli logistickým problémom nemajú dobrý prístup k niektorým terapiám: karfilzomib – 2x týždenne infúzia v „Centre“ Daratumumab - 1x týždenne infúzia iv. alebo s.c. v „Centre“ pacienti prežívajú aj 20 rokov, podstupujú niekoľko línii liečby, aj vo vyšších líniiach sú v dobrom klinickom stave ale nie je na Slovensku pre nich dostupná následná liečba</p> |
| <p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže</p> | <p>Bišpecifické protilátky predstavujú nový typ liečby, ktorý na Slovensku chýba, najmä pre pacientov s RRMM, u ktorých boli vyčerpané iné dostupné možnosti liečby. Aj keď je plánovaný do 4. a vyššej línii, z doterajších skúseností</p> |

| | |
|--|---|
| <p>zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p> | <p>vyplýva, že nielen nové, ale akékoľvek lieky sú účinnejšie v skorších líniach. Jeho implementácia umožní vylepšiť výsledky liečby – dosiahnuť a predĺžiť remisiu bez ďalšej progresie ochorenia, zlepšiť kvalitu života pacientov a v neposlednom rade predĺžiť ich prežívanie.</p> |
| <p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p> | <p>Liek by mal byť predpisovaný a podávaný v centrách, ktoré sú definované v Protokole hodnotenia č. 76 – špecialistami v odbore hematológia a onkológia</p> |
| <p>Ďalšie problémy</p> | |
| <p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> | <ul style="list-style-type: none"> • • • |
| <p>Hlavná správa</p> | |
| <p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednoznačná medicínska potreba na Slovensku - je potrebné rozšíriť liekové armamentárium pre pacientov s RRMM o bišpecifickú protilátku • Prežívanie pacientov sa účinnými terapiami dramaticky zlepšilo, ochorenie napriek tomu má tendenciu viackrát relabovať, preto je potrebná účinná liečba aj vo vyšších líniach na dosiahnutie, resp. predĺženie prežívania bez ďalšej progresie ochorenia • bišpecifické protilátky by mohli byť dobrou alternatívou pre pacientov v 4. a vyššej línii, kde už nie sú k dispozícii iné – lepšie možnosti liečby a od opakovania predchádzajúcich terapií nemôžeme očakávať dostatočný prínos • opakovaním tej istej liečby významne klesá účinnosť, ale hlavným problémom je kumulovanie toxicity, ktoré vedie až ku nemožnosti pokračovania v liečbe | |
| <p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p> | |

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo elranatamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho multipločetného myelómu v 4. a vyššej línii po predošlej liečbe imunomodulačnou látkou, inhibítorom proteazómu a anti-CD38 protilátkou.

| | |
|--|--|
| <p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. | |
| O Vás | |
| Vaše meno | Ladická Miriam |
| Názov organizácie | Národný onkologický ústav |
| Pracovná pozícia | Hematológ/onkológ |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste: | <input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte): |
| Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia) | Odborníčka poskytla konzultačné alebo poradenské služby súvisiace s hodnotenou technológiou, komparátorom alebo inou relevantnou technológiou vo vývoji. |
| Zdravotný problém a opis liečiva | |
| B0002 | |
| 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? | 1. Hĺbka a dĺžka odpovede (PFS) a vplyv na celkové prežívanie (OS) |
| 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? | 2. Ako bod vyššie |
| 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? | 3. Áno |
| A0023 | |
| 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? | 1. Cca 20-30 pacientov |
| 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. | 2. Liek bol efektívny u všetkých pacientov, hoci nižšia efektivita podobne ako u iných liekov pri MM bola pozorovaná u vysokorizikových pacientov (ako je riziková genetika a extramedulárne ochorenie) |
| A0001 | |
| Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)? | Podľa SPC - ELREXFIO je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relapsovaným a refraktérnym multipločetným myelómom, ktorí dostali najmenej tri predchádzajúce liečby vrátane imunomodulačnej látky, |

| | |
|---|--|
| | <p>inhibítora proteazómu a anti-CD38 protilátky a preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe. Tč. Nebude potreba úhrady nad rámec SPC</p> |
| <p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Je podľa Vašich skúseností opakovaná liečba (z angl. re-treatment) liečivom daratumumab (v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami) štandardne preplácaná zdravotnými poisťovňami v 4. a vyššej línii? 4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Susp. cestou odborných ambulancií (neuroológ, nefrológ, imunológ, ortopéd), následne najčastejšie diagnostika sa urobí na hematol. Ambulancii (punkcia kostnej drene), alebo histológiou kosti pri ortoped. operácii 2. V 4. línii sú aktuálne v SR dostupné režimy IRd (ixazomib+ lenalidomid+ dexametazon), daratumumab v monoterapii, DVD (daratumumab+bortezomib+dexametazon), Pd (pomalidomid + dexametazon)- režimy, ktoré pri súčasnom nastavení 1. línii liečby (VRd, D-VTD, D-Rd či D-VMP) aktuálne na liečbu pacientov s MM nepostačujú!! 3. Tč nemám osobné skúsenosti, či ZP preplácajú opakovanú liečbu daratumumabom, ktorú by som zvažovala v prípade efektivity a dlhotrvajúcej odpovedi po jeho 1. podaní 4. Nie, postupujeme podľa odp. českej myelómovej skupiny (keďže sú najbližšie k dostupným liečebným možnostiam v SR) 5. Liečebné možnosti po liečbe elranatabom sú limitované, teoreticky zmena na talkvetamab (bišpecifická protilátka s iným cieľovým antigénom) alebo CAR Tbb liečby, ktoré v SR nie sú aktuálne dostupné |
| <p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p> | <p>Na NOÚ by sa liek iniciálne (tzv. step up dávkovanie) podáva hospitalizačne (cca 5-7 dní, podľa tolerancie) a potom ambulantne na aplikárni</p> |
| Etické a organizačné aspekty | |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p> | <p>Aktuálne v SR všetci pacienti po 4. línii liečby. Pre 5. a následnú líniu nemáme kategorizovaný žiaden liek!!!</p> |
| <p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p> | <p>Liek je určite prínosom v liečbe pacientov s MM s ohľadom na nový mechanizmus účinku v porovnaní s ostatnými doteraz dostupnými liekmi v SR</p> |
| <p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p> | <p>Hematológ/onkológ v úvode vzhľadom na špecifickosť podávania liečby a toxicitu je vhodné jeho podávanie v centrách</p> |
| Ďalšie problémy | |

| | |
|--|--|
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? | Hoci to nemá priamy súvis s indikáciou elranatamabu, v súčasnosti je v SR nedostatočne pokrytá 2. línia liečby. Ak sa zlepší dostupnosť režimov v 2. línii, automaticky bude potrebné zmeniť dostupnosť nových liečebných režimov aj v 3./4. línii. Pri naplnení týchto liečebných potrieb v podmienkach SR liečba elranatabom bude v 4. línii priam žiadúca |
| Hlavná správa | |
| <p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <p>Elranatab</p> <ul style="list-style-type: none"> • je liek s nový unikátnym mechanizmom účinku • Prináša vysokú efektívnosť u ťažko predliečených pacientov • Príchodom nových liečebných kombinácií do skorších línií je jeho použitie v 4. línii opodstatnené • Liečba by mala byť v úvode centralizovaná • Vzhľadom na špecifický mechanizmus účinku treba však rátať u časti pacientov so zvýšeným výskytom infekcií rôzneho charakteru • Sú dostupné už prvé informácie, že po dosiahnutí dostatočného efektu, ktorý pretrváva, je možné frekvenciu podávania znížiť, čo vedie samozrejme k zníženiu výskytu než. účinkov uvedenej liečby | |
| Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! | |

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo elranatamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho multipločetného myelómu v 4. a vyššej línii po predošlej liečbe imunomodulačnou látkou, inhibítorom proteazómu a anti-CD38 protilátkou.

| | |
|---|--|
| Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. | |
| Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. | |
| Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i> , ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk . | |
| Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. | |
| O Vás | |
| Vaše meno | Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD. |
| Názov organizácie | Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK, SZU a UNB Bratislava |
| Pracovná pozícia | Lekár – docent |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste: | <input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte): |

| | |
|--|---|
| <p>Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)</p> | <p>Odborníčka bola hlavnou riešiteľkou štúdie, ktorá je zameraná na hodnotenú technológiu, jej komparátor alebo inú relevantnú technológiu vo vývoji. Odborníčka poskytla konzultačné alebo poradenské služby súvisiace s hodnotenou technológiou, komparátorom alebo inou relevantnou technológiou vo vývoji a dostala dotáciu na pokrytie cestovných nákladov na konferenciu.</p> |
| <p>Zdravotný problém a opis liečiva</p> | |
| <p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dĺžka prežívania bez progresie (PFS), dosiahnutá hĺbka liečebnej odpovede – MRD (minimálna reziduálna choroba) negativita, kvalita života, toxicita liečby 2. Lepšie PFS a hlbšie liečebné odpovede ako sa dosahuje v súčasných štandardoch v liečbe na SK. 3. Pacienti na SK majú v štvrtej liečebnej a vyššej línii obmedzené liečebné možnosti, nakoľko si v rámci predchádzajúcich línii absolvovali liečbu monoklonálnou protilátkou, inhibítorom proteazómu a imunomodulačným liekom, na ktoré sú zároveň refraktérni. Opakovanie lieku s rovnakým mechanizmom účinku neprináša klinický benefit a vedie iba ku kumulácii predchádzajúcej toxicity, ako aj finančnej toxicity. Liečba bišpecifickými protilátkami teda predstavuje nový mechanizmus účinku, s ktorým sa pacient s myelómom vo svojej liečbe ešte nestretol a preto sa očakáva liečebný benefit. V súčasnosti najčastejšie používaným liekom v 4.a vyššej línii je režim Pd, ktorý má v rámci registračnej štúdie mPFS 3,6 mes, oproti hodnotenému lieku elranatamab, kde mPFS nebol dosiahnutý a očakávané 15 mes. PFS je u 50.2 % pacientov, čo signifikantne prevyšuje efektivitu súčasných režimov. |
| <p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ročne je v SR diagnostikovaných cca 300 nových pacientov, do liečby v 4.a vyššej línii sa dostáva cca 20% pacientov, čo predstavuje približne 60 pacientov ročne. Samozrejme nie každý pacient je vhodný vo vyšších líniiach na liečbu bišpecifickými protilátkami (zlý performance status), odhadovaný počet v SR predstavuje 40-50 pacientov ročne. 2. Prístup ku každému pacientovi je individuálny – vek, komorbidity, možnosti a skúsenosti pracoviska, preferencie pacienta, dostupné možnosti v krajine. Na liečbu bišpecifickými protilátkami sú vhodní pac. s ECOG 0-2, bez závažných komorbidít – tzv. fit a intermediate pacienti. Nie sú vhodní frail pacienti (ECOG 3-4). |
| <p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p> | <p>Liečba bišpecifickými protilátkami je uvedená v SPC lieku. V súčasnosti nie je známa indikácia off-label.</p> |
| <p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Je podľa Vašich skúseností opakovaná liečba (z angl. re- | <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekár 1.kontaktu (všeobecný lekár, nefrológ, reumatológ, ortopéd..) odošle pac. k rajónnemu hematológovi, ten pri podozrení na myelóm odošle pacienta do hematolog.centra. 2. V rámci 4.líniovej liečby je kategorizovaný: DVd režim, Pd režim, IRd režim, CVD, VD, Rd, Alkeran, resp. iná paliácia. V rámci 5. a vyššej línii sú možnosti sú dostupné iba paliatívne prístupy, bez inovatívnej molekuly: CVD, Vd, Rd, Alkeran. V praxi v rámci 3.líniovej liečby dominuje DVd režim a v rámci 4.líniovej liečby Pd režim. |

| | |
|---|---|
| <p>treatment) liečivom daratumumab (v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami) štandardne preplácaná zdravotnými poisťovňami v 4. a vyššej línii?</p> <p>4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> | <p>3. Opakovaná liečba daratumumabom nie je v SR uhrádzaná zdravotnými poisťovňami. Keďže v súčasnosti sú pacienti daratumumabom v kombinácii liečení v rámci 1.líniovej liečby, táto liečba nepredstavuje benefit pre pacienta vo vyšších líniiach. Z klinického hľadiska je opakovaná liečba daratumumabom v monoterapii alebo v kombinácii DVD - „waste of money,,. Navyše u časti pacientov, ktorí neboli daratumumabom liečení v 1.líniovej liečbe, si ju absolvujú v rámci 3.líniovej liečby (väčšina). Takže v 4.línii dominuje Pd režim.</p> <p>4. V roku 2023 boli publikované guidelines českej a slovenskej myelómovej skupiny CMG a SMG, v časopise Transfuzie a Hematologie dnes.</p> <p>5. V súčasnosti sa nepoužíva ešte liečba elranatamabom a neviem sa vyjadriť k liečbe nasledujúcej po nej. V praxi je však možná už iba paliatívna liečba v týchto líniiach. V súčasnosti sú však EMA registrované 3 bišpecifické protilátky, ktoré majú iný cieľový antigén na nádorovej bunky, preto po relapse elranatamabom je možné použiť liečbu talquetamabom alebo CAR-T bunky (ktoré ale nie sú v SR kategorizované).</p> |
| <p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p> | <p>Liek by mal podávať hematológ v centre, ktorý má skúsenosti s liečbou MM Výrobca Elranatamab - Pfizer Komparátorom elranatamabu v 4.línii (DVD režim, Pd režim, IRd režim, CVD, VD, Rd, Alkeran), v 5.a vyššej línii (CVD, Vd, Rd, Alkeran) Liečba je plne ambulantná, avšak prvé 2 dávky sa podávajú na lôžkovom oddelení pre odsledovanie nožnej toxicity.</p> |
| <p>Etické a organizačné aspekty</p> | |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p> | <p>V SR nie sú pacienti v ≥ 4.línii liečení podľa aktuálnych EHA-ESMO guidelines z r.2021, je možná iba liečba daratumumabom, ktorá je však insuficientná, keďže pacienti ju mali v predchádzajúcich líniiach liečby a nemôžeme od tejto liečby už očakávať liečebný benefit. Podobne ani liečba Pd s mPFS 3.6 mes nie je efektívna z klinického pohľadu.</p> |
| <p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p> | <p>V Európe sa liečba myelómu riadi p. EHA-ESMO guidelines (Dimopoulos et al., Annals of Oncology 2021), event. Odporúčania Českej a Slovenskej myelómovej skupiny z roku 2023. Je potrebné implementovať do liečby myelómu aj bišpecifické protilátky, keďže pacienti v ≥ 4.línii majú limitované možnosti liečby v SR. Vo väčšine okolitých krajín majú lekári bohaté skúsenosti s liečbou bišpecifickými protilátkami, my slovenskí lekári, iba „nemo otvárame ústa.,,</p> |
| <p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p> | <p>Hematológ v transplantačnom centre – ktorý má s liečivom najväčšie skúsenosti, má najviac odliečených pacientov NOÚ Klenová, KHaT UNB Bratislava, KHaT Martin, HaTO Banská Bystrica, KHaT Košice)</p> |
| <p>Ďalšie problémy</p> | |
| <p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> | <ul style="list-style-type: none"> Nízka akceptovateľnosť názorov odborníkov platcami zdravotnej starostlivosti spolu s relevantnými štátnymi úradmi |
| <p>Hlavná správa</p> | |
| <p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> | |

- Nakoľko pacienti vo vyšších líniiach sú predliečení monoklonálnou protilátkou, inhibítorom proteazómu a imunomodulačnou látkou, na ktoré sú väčšinou refraktérni, je potrebné zaviesť do liečby molekulu s novým mechanizmom účinku, ktorými sú práve bišpecifické protilátky. Bišpecifické protilátky (vrátane posudzovaného elranatamabu) budú prínosom v liečbe pacientov s relabovaným a refraktérnym myelómom. V 4. a v ďalších líniiach už nie sú dostupné porovnateľné liečebné možnosti.
- Je potrebné do budúcnosti využívať generických náhrad liekov – tlak na znižovanie ceny, čo vie ušetriť liečebné náklady, ktoré možno presunúť do inovácií, aby mali pacienti dostupnú liečbu na Európskej úrovni.
- **Bišpecifické protilátky sú už základom v liečbe myelómu vo vyšších líniiach!**

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup klinickej odborníčky D

Liečivo elranatamab na liečbu refraktérneho alebo relabujúceho mnohopočetného myelómu v 4. a vyššej línii po predošlej liečbe imunomodulačnou látkou, inhibítorom proteazómu a anti-CD38 protilátkou.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

| | |
|---|--|
| Vaše meno | Juliana Holasová |
| Názov organizácie | FNSP FDR, BB |
| Pracovná pozícia | Lekár- špecialista |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste: | <input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte): |
| Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia) | Odborníčka poskytuje konzultačné alebo poradenské služby súvisiace s hodnotenou technológiou, komparátorom alebo inou relevantnou technológiou vo vývoji. |

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mieru celkovej odpovede na liečbu, hĺbku dosiahnutej odpovede- CR, PR, dĺžku trvania odpovede t.j. PFS, celkové prežívanie, dôležitý je aj výskyt nežiaducich účinkov 2. Za klinicky významnú by som považovala PR a lepšiu odpoveď |
|--|---|

| | |
|--|---|
| <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p> | <p>3. Určite áno</p> |
| <p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p> | <p>1. 20-40/ročne</p> <p>2. Nie</p> |
| <p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p> | |
| <p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Je podľa Vašich skúseností opakovaná liečba (z angl. re-treatment) liečivom daratumumab (v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami) štandardne preplácaná zdravotnými poisťovňami v 4. a vyššej línii?</p> <p>4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> | <p>1. Ochorenie MM je dg. z vyšetrenia kostnej drene, potrebné sú ale aj celkové vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie a zobrazovacie vyšetrenie</p> <p>2. V štvrtej línii aktuálne používame Pd,IRd,prípadne DVd, podľa toho čo bolo použité v 3.línii</p> <p>3. Nie, nie je.</p> <p>4. ŠDTP- aktuálne nie sú k dsipozícii</p> <p>5. Opakovanie predchádzajúcich liečiv- ak sú schválené, prípadne paliatívna štandardná CHT- cyklofosamid + KS, melfalan +KS</p> |
| <p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p> | |
| Etické a organizačné aspekty | |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p> | <p>V 4.línii liečby u pacientov triple refrakterných- aktuálne nemáme k dispozícii záchrannú – dobre efektívnu liečbu, uvedené liečivo by to zmenilo</p> |
| <p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p> | <p>Nie</p> |
| <p>G0009</p> | <p>Hematológ- špecialista z centra, v ktorom sa bude liečivo podávať</p> |

| | |
|---|--|
| Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií? | |
| Ďalšie problémy | |
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? | <ul style="list-style-type: none"> • Vzhľadom na aktuálne dobre zastúpené možnosti liečby pacientov s MM, 1.línia- Dara-VTd,Dara-VMP, Dara-VTd, väčšina pacientov už v tretej línii bude po predchádzajúcej liečbe- expozícii imunomodulačnou látkou, inhibítormi proteazómua antiCD38 protilátkou. Pacientom s primárne refrakterným ochorením, t.j. rýchlou progresiou na uvedenej liečbe by som indikovala použitie bišpecifických protilátok už do skoršej t.j. tretej línii. Mnohokrát zbytočne pacienta liečime režimami s veľmi malou šancou na dosiahnutie remisie,a tým zaťažujeme finančne zdravotný systém- zbytočnou liečbou, a súčasne je pacient vystavený nežiaducim účinkom uvedenej liečby • • |
| Hlavná správa | |
| <p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uvedená liečba bišpecifickou protilátkou elranatanab je veľmi efektívna liečba, ideálna u pacientov s refrakterným ochorením, s dobrým ECOG skóre, ktorým aktuálne nemáme čo ponúknuť. Ako som už uviedla, odporučala by som zaradenie už u pacientov v 3.línii, teda ako uvádzate u pacientov po predchádzajúcej liečbe- expozícii imunomodulačnou látkou, inhibítormi proteazómua antiCD38 protilátkou • • • • | |
| Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! | |

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva elranatamab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

| Požadované doplnenia | Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede DR |
|--|--|---|
| Dátum poslania: 19.08.2024 | Dátum odpovede: 26.08.2024 | |
| Vysvetlenie navrhovaného indikačného obmedzenia (IO) lieku Elrefxio z pohľadu požadovanej línie | DR sa domnieva, že časť pacientov, sa môže stať vhodnou na liečbu liekom Elrefxio už v 3. línii liečby. V súlade s vyššie uvedeným predpokladom bol DR v rámci predloženého FER odvodený aj odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu liekom Elrefxio. | Odpoveď neakceptujeme . Vzhľadom na predošlé hodnotenie lieku Talvey (NIHO hodnotenie č. 60), inklúzne kritériá a dôkaz zo štúdie MagnetisMM-3 a tiež zahraničnú prax uvažujeme, že na liečbu ELRA sú vhodní pacienti v 4.+ línii liečby RRMM. Viac v časti 3.8. |
| Vysvetlenie diskrepancie v spôsobe modelovania OS v ramene intervencie a komparátora. <ul style="list-style-type: none"> a) Vysvetlenie spojeného modelovania pri dostupnosti samostatných parametrizácií pre obe ramená. b) Vyjadrenie k diskrepancii v uvažovaní o proporcionalite rizík z FER a následnom zapracovaní v ramene komparátora. | DR čiastočne vysvetlil zvolený postup pri modelovaní OS a vyjadril sa k diskrepancii v uvažovaní o proporcionalite rizík. | Odpoveď neakceptujeme . Vzhľadom na prekryv KM dát OS v prvých 6 mesiacoch a krátky medián sledovania v štúdiu MagnetisMM-3, nie je použitie modelovania prostredníctvom naviazania cez HR vhodné. V súlade s odporúčaniami NICE, preferujeme použitie samostatnej parametrizácie pri dostupnosti individualizovaných dát. Viac v časti 5.2.4. |
| Vysvetlenie spôsobu použitia adjustovanej krivky na základe MAIC v ramene komparátora pre ukazovatele OS a PFS vo farmako-ekonomickom modeli (FEM). | DR predložil požadované údaje. | Odpoveď akceptujeme . Nepovažujeme však spôsob modelovania PFS v ramene TPC za štandardný a tento aspekt je zdrojom neistoty. Viac v časti 5.2.4 |
| Doplnenie argumentácie pre použitie hodnoty RDI pre ELRA vo výške 78 % na celý časový horizont užívania intervencie a doplnenie podkladových údajov k výpočtu hodnoty 78 %. | DR uviedol, že hodnota RDI bola získaná priamo zo štúdie MagnetisMM-3 a dodal podklad k výpočtu RDI. | Odpoveď čiastočne akceptujeme , tento bod však považujeme za zdroj neistoty v hodnotení nákladovej efektívnosti. Viac v časti 5.2.6. |
| Doplnenie informácie o následnej liečbe pacientov v štúdiu MagnetisMM-3. | DR predložil požadované údaje. | Odpoveď akceptujeme . |
| Doplnenie informácie o prípadnej validácii DRG kódov klinickými odborníkmi, ktoré DR použil k naceniu zdravotnej starostlivosti. | DR vysvetlil spôsob priradenia DRG kódov. | Odpoveď akceptujeme . |