

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

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

(Číslo žiadosti: 35905; ATC skupina: L01FC01; ŠÚKL kód: 4908D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 29.04.2025\*

**Autori:** Mgr. Kristína Janáková, PhD., RNDr. Jana Blahová, PhD.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo daratumumab (Darzalex) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 20.12.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 21.12.2024), t.j. termín 29.04.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Darzalex v danej indikácii aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Darzalex je v danej indikácii je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Darzalex zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 29.04.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35905>

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

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

## Problematika

Mnohopočetný myelóm (MM) je zriedkavé a nevyliciteľné nádorové ochorenie krvi charakterizované nadmerným množením a nesprávnou funkciou zhubných plazmatických buniek v kostnej dreni a nadprodukcii monoklonálneho imunoglobulínu (Ig-M, M-proteínu).

V skorých štádiách môže byť priebeh MM bezpríznakový, k diagnostike často dochádza pri náhodnom vyšetrení krvi alebo moču. Priemerný vek stanovenia diagnózy je okolo 70 rokov. Diagnóza je o niečo častejšia u mužov ako u žien. Postupne sa u pacientov môžu vyvinúť príznaky ako pretrvávajúca bolesť kostí (najmä chrbta, rebier a bokov); chudokrvnosť (anémia); vysoké hladiny vápnika v krvi (hyperkalcémia); strata hmotnosti; hyperviskozita krvi (krv je abnormálne hustá a lepkavá) či nedostatočná funkcia obličiek (známe ako CRAB kritériá).

Na prognózu pacienta s MM negatívne vplyva nevhodnosť na autológnu (darcom je sám pacient) transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), vyšší vek, horší výkonnosť stav a vysoké sérové hodnoty vápnika. Vyššia hladina minimálnej zvyškovej (reziduálnej) choroby (z angl. Minimal Residual Disease, MRD) po dosiahnutí kompletnej odpovede naznačuje kratší čas do postupu ochorenia a kratšie celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS). Medián OS pacientov vhodných na ASCT je viac ako 8 rokov.

Držiteľ registrácie požiadal 20.12.2024 o úhradu lieku Darzalex (liečivo daratumumab) pre balenie 1800 mg injekčný roztok (subkutánna injekcia) v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek s ďalšími podmienkami (Tabuľka 1). EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Darzalex v predmetnej indikácii v 09/2024.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva daratumumab (liek Darzalex) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní liečivo daratumumab (liek Darzalex) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva daratumumab (liek Darzalex)?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mnohopočetný myelóm a zhubné nádory z plazmatických buniek</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: C90.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Darzalex je indikovaný v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta - Karnofského skóre 100 - 60% alebo ECOG 0-2.</li> <li>Podmienkou hradenia liečby je posúdenie vhodnosti liečby na pracoviskách vykonávajúcich transplantácie: Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin.</li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne</li> <li>Preskripčné obmedzenie: <i>HEM (hematológ), ONK (onkológ)</i></li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Multiple Myeloma, Stem Cell Transplantation</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>DaraVRd → DaraR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Daratumumab (Dara)</b> je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG1k proti antigénu CD38, ktorá sa tvorí pomocou technológie rekombinantnej DNA a má inhibovať rast nádorových buniek pomocou aktivácie imunitného systému. Darzalex 1 800 mg sol inj je určený na subkutánne podanie (s.c.), v kombinácii DaraVRd sa počas indukcie v 1. až 8. týždeň liečby užíva jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok), v 9. až 16. týždeň každé dva týždne (celkovo 4 dávky). Nasleduje autológna transplantácia kmeňových buniek (ASCT). Počas konsolidačnej fázy v 17. až 24. týždeň sa užíva každé dva týždne (celkovo 4 dávky) a v udržiavacej fáze od 25. týždňa každé 4 týždne.</li> <li><b>Bortezomib (V)</b> je „proteazómový inhibítor“ a jeho aktivita by mala viesť k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. V kombinácii DaraVRd sa bortezomib podáva s.c. v dávke 1,3 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 28-dňových (4-týždňových) cyklov od 1. do 6. cyklu.</li> <li><b>Lenalidomid (R)</b> má inhibovať proliferáciu a podporovať apoptózu určitých hematopoetických nádorových buniek, zlepšovať imunitu sprostredkovanú T bunkami a NK bunkami, tzv. prirodzenými zabíjačmi (z angl. Natural Killer, NK) a má mať antiangiogenetické a proerytropaetické vlastnosti. Podľa DR sa lenalidomid kombinácii DaraVRd podáva perorálne (p.o.) v dávke 25 mg denne v 1. až 21. deň počas 1. až 6. cyklu. V udržiavacej liečbe (7. cyklus a ďalšie) sa</li> </ul>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

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

	<p>podáva 10 mg lenalidomidu denne v 1. – 28. deň (nepretržite) každého cyklu až do zdokumentovanej progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. V súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) lenalidomid nie je uvedené dávkovanie v kombinácii DaraVRd v predmetnej indikácii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dexametazón (d)</b> je glukokortikoid s protizápalovým, bolesť tlmiacim a protialergickým účinkom, v tele vplýva na rôzne proteíny regulujúce bunkovú smrť, čím má podporiť liečbu MM. Dexametazón sa v predmetnej indikácii má podávať v dávke 40 mg v 1. – 4. deň a 9. – 12. deň každého 4-týždňového cyklu počas indukcie a konsolidácie (1. – 6. cyklus).</li> </ul> <p>MeSH: daratumumab, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>DaraVTd → R</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Daratumumab (Dara)</b> sa v kombinácii DaraVTd(R) sa počas indukcie v 1. až 8. týždeň liečby užíva jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok), v 9. až 16. týždeň každé dva týždne (celkovo 4 dávky). Počas konsolidačnej fázy v 17. až 24. týždeň sa užíva každé dva týždne (celkovo 4 dávky). Počas udržiavacej fázy sa neužíva.</li> <li>• <b>Bortezomib (V)</b> sa v kombinácii DaraVTd(R) podáva s.c. s rovnakým dávkovaním ako v kombinácii DaraVRd.</li> <li>• <b>Talidomid (T)</b> patrí medzi imunosupresíva a má mať imunomodulačné, protizápalové a potenciálne antineoplastické účinky. Odporúčaná dávka je 200 mg denne u pacientov do 75 rokov a 100 mg denne u pacientov nad 75 rokov.</li> <li>• <b>Dexametazón (d)</b> sa v kombinácii DaraVTd(R) má podávať v dávke 40 mg v 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň 1. a 2. cyklu a v dávke 40 mg v 1. – 2. deň a 20 mg v nasledujúcich dávkovacích dňoch (8., 9., 15., 16. deň) 3. – 4. cyklu. Dexametazón 20 mg sa má podávať v 1., 2., 8., 9., 15., 16. deň 5. a 6. cyklu.</li> <li>• <b>Lenalidomid (R)</b> sa ako udržiavacia liečba užíva v dávke 10 mg p.o. prvých 12 týždňov, následne ak je liečba tolerovaná 15 mg p.o. denne od 13. týždňa.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako aj liečebných režimov liečby novodiagnostikovaného MM pacientov vhodných na ASCT na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone, lenalidomide</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. Progression-free Survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>MRD</b> (z angl. Minimal Residual Disease; minimálne reziduálne ochorenie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events)</li> <li>nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>S</b> tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu 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 Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

## Metodický postup

### Úvod

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

### Hodnotenie klinického prínosu

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

### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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