

Liečivo karfilzomib (Kyprolis) v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom na liečbu mnohopočetného myelómu

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35883, 35884; ATC skupina: L01XG02 (L01XX45); ŠÚKL kód: 0831C, 0832C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 27.4.2025*

Autori: Mgr. Katarína Colotková, Mgr. Henrieta Oravcová, PhD., MUDr. Matej Palenčár

* 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 karfilzomib (Kyprolis) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 18.12.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 19.12.2024, t.j. termín 27.04.2025. 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 Kyprolis aktuálne **nie je** v tejto indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Kyprolis je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Kyprolis zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 27.04.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (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/35883>.

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

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

Problematika

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

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

U takmer všetkých pacientov časom príde k relapsu ochorenia a musia podstúpiť ďalšie línie liečby. Cieľom liečby je oddialiť rozvoj ochorenia a vznik príznakov a poškodenia orgánov, ktoré s ním býva spojené.

Držiteľ registrácie požiadal 18.12.2024 o úhradu lieku Kyprolis (liečivo karfilzomib) pre balenie 1x10 mg (prášok na infúziu) a balenie 1x30 mg (prášok na infúziu) na liečbu dospelých pacientov s RRMM v 3. a 4. línii s ďalšími podmienkami vid. Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Kyprolis v predmetnej indikácii v 11/2020.

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

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mnohopočetný myelóm MKCH-10²: C90.0 <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom, s lenalidomidom a dexametazónom alebo iba s dexametazónom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu mnohopočetného myelómu, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hradená liečba karfilzomibom v kombinácii s daratumumabom a dexametazónom sa môže indikovať v tretej alebo štvrtej línii liečby u dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala lenalidomid a pri poslednej podanej liečbe preukázali progresiu ochorenia. Národný onkologický ústav, Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitnej nemocnice Martin. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. <p>MeSH³: multiple myeloma</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>DaraKd (daratumumab + karfilzomib + dexametazón)</p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab (Dara) je ľudská monoklonálna protilátka viažuca sa na proteín CD38, ktorý sa nachádza vo veľkých množstvách na nádorových bunkách MM. Daratumumab má inhibovať rast nádorových buniek pomocou aktivácie imunitného systému. V rámci indukčnej dávky sa prvých 8 týždňov užíva jedno balenie (1 800 mg) subkutánnou injekciou jedenkrát za týždeň alebo intravenózne 16 mg/kg jedenkrát za týždeň. Následne sa zníži frekvencia na raz za dva týždne počas 4 cyklov a potom jedenkrát za cyklus až do ukončenia liečby. Karfilzomib (K) je proteazómový inhibítor, ktorý sa selektívne a ireverzibilne viaže na proteazóm 20S. Má mať antiproliferatívnu a proapoptickú aktivitu v hematologických nádoroch. Karfilzomib sa podáva intravenóznou infúziou dva po sebe nasledujúce dni v každom prvom, druhom a treťom týždni cyklu s prestávkou v štvrtom týždni. Dávka v prvom týždni prvého cyklu je 20 mg/m² a v ďalších týždňoch 56 mg/m². Dexametazón (d) je glukokortikoid s protizápalovým, bolesť tmiacim a protialergickým účinkom. Môže tiež slúžiť na prevenciu a liečbu nevoľnosti a vracania vyvolaného chemoterapiou. Dexametazón sa podáva v dávke 20 mg dva po sebe nasledujúce dni v prvom, druhom a treťom týždni cyklu a v dávke 40 mg v prvý deň štvrtého týždňa cyklu. <p>MeSH: daratumumab, carfilzomib, dexamethasone</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

Komparátor (z angl. Control)	<p>DaraVd</p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab (Dara). Podáva sa raz týždenne počas prvých troch 21-dňových cyklov, raz za tri týždne počas ďalších štyroch cyklov a potom raz za štyri týždne až do ukončenia liečby. Bortezomib (V) je inhibítor proteazómu 26S, ktorý má ovplyvňovať proteolýzu v bunkách a viesť k apoptóze. Podáva sa intravenózne v dávke 1,3 mg/m² v 1., 4., 8. a 15. deň 21-dňového cyklu. Dexametazón (d). Podáva sa perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9. 11. a 12. deň 21-dňového cyklu <p>IxaRd</p> <ul style="list-style-type: none"> Ixazomib (Ixa) je liečivo zo skupiny proteazómových inhibítorov. Má sa viazať na podjednotku proteazómu beta 5 a indukovať apoptózu. Odporúčaná dávka je 4 mg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu. Lenalidomid (R) patrí medzi imunomodulačné liečivá. Väzbou na E3 ubikvitín kinázový komplex a proteíny Aiolos a Ikaros má inhibovať proliferáciu a navodzovať apoptózu. Odporúčaná dávka je 25 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu. Dexametazón (d). Podáva sa v dávke 40 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. <p>Pd±C</p> <ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid (P) patrí medzi imunomodulačné liečivá. Má pôsobiť rovnakým mechanizmom ako lenalidomid. Má pôsobiť cytotoxicky aj na línie buniek rezistentné voči lenalidomidu. Odporúčaná dávka je 4 mg v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu. Dexametazón (d). Podáva sa v dávke 40 mg v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. Cyklofosamid (C) je cytostatikum, ktoré má alkyláciou reťazcov DNA spôsobovať narušenie bunkového cyklu a apoptózu. Podáva sa v dávke 50 mg denne. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov RRMM na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: daratumumab, dexamethasone, bortezomib, ixazomib, lenalidomide, pomalidomide</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: <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)

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

	<ul style="list-style-type: none"> nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. S 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 Českou myelómovou skupinou a Slovenskou myelómovou skupinou 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 (NICE⁵, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- 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.

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

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

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

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

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

¹¹ [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.