

Liečivo ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

27156

27157

ATC skupina:

L01EL01

ŠÚKL kód:

1534D

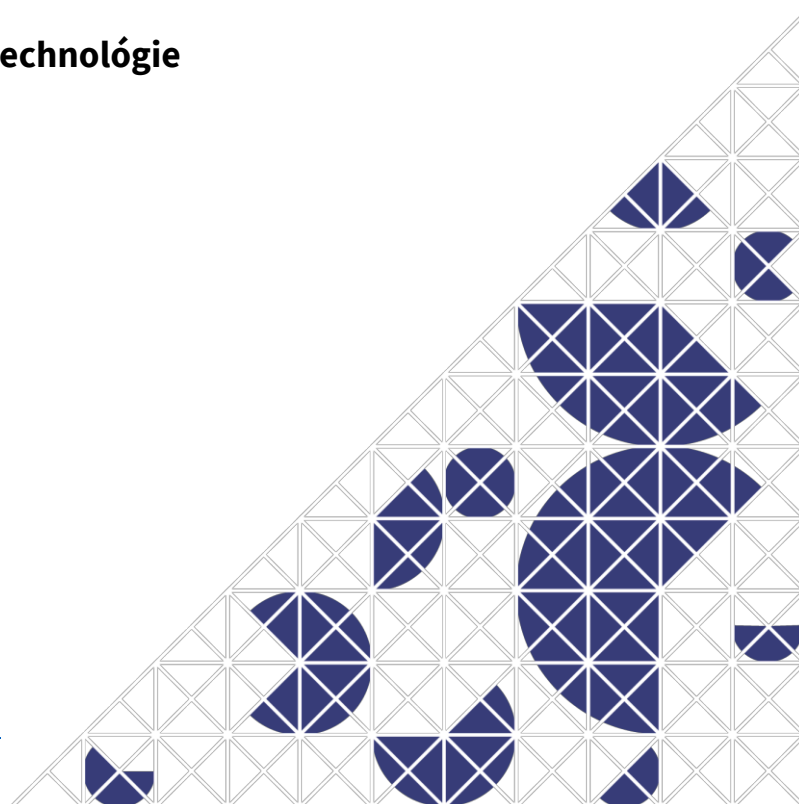
8453C

Publikované dňa:

6.6.2023

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
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 33/2022

Obsah

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	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu	29
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	29
4.2. Klinická účinnosť.....	30
4.3. Bezpečnosť.....	46
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	48
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	53
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	53
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	53
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	73
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	78
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	79
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	79
6.2. Základný scenár predložený DR	79
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	82
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	85
7.1. Zhrnutie hodnotenia etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov	85
7.2. Etická analýza	86
7.3. Organizačné aspekty	86
7.4. Sociálno-pacientske aspekty.....	88
7.5. Právne aspekty.....	89
8. Zdroje	91
9. Apendix	95
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	95
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	95

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	101
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	101
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	105

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Raia.....	18
Tabuľka 3: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Bineta	18
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby CLL na Slovensku podľa prieskumu DR.....	22
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií z databázy ClinicalTrials.gov	31
Tabuľka 6: Prehľad nepriamych porovnaní predložených v rámci podanej žiadosti	31
Tabuľka 7: Časy dátových analýz – štúdia CAPTIVATE	34
Tabuľka 8: Časy dátových analýz – štúdia GLOW	34
Tabuľka 9: Výsledky klinických štúdií CAPTIVATE a GLOW v ukazovateli mortalita	36
Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania IBR + VEN vs IBR v ukazovateli OS	37
Tabuľka 11: Výsledky nepriameho porovnania IBR + VEN vs FCR v ukazovateli OS	37
Tabuľka 12: Výsledky nepriameho porovnania IBR + VEN vs BR v ukazovateli OS.....	37
Tabuľka 13: Výsledky MAIC IBR + VEN vs ABR v ukazovateli OS	38
Tabuľka 14: Výsledky MAIC IBR + VEN vs VEN + OBI v ukazovateli OS	38
Tabuľka 15: Výsledky klinickej štúdie CAPTIVATE – kohorta FD v ukazovateli morbidita	38
Tabuľka 16: Výsledky klinickej štúdie CAPTIVATE – kohorta MRD v ukazovateľoch DFS a PFS.....	40
Tabuľka 17: Výsledky štúdie GLOW v ukazovateľoch morbidita	41
Tabuľka 18: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs IBR v ukazovateli PFS.....	43
Tabuľka 19: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs IBR v ukazovateli CR	43
Tabuľka 20: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs FCR v ukazovateli PFS.....	43
Tabuľka 21: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs FCR v ukazovateli CR	44
Tabuľka 22: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs BR v ukazovateli PFS.....	44
Tabuľka 23: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs BR v ukazovateli CR	44
Tabuľka 24: Prehľad výsledkov MAIC IBR + VEN vs ABR v ukazovateli PFS	45
Tabuľka 25: Prehľad výsledkov MAIC IBR + VEN vs VEN + OBI v ukazovateli PFS.....	45
Tabuľka 26: Výsledky kvality života zo štúdie GLOW	46
Tabuľka 27: Sumárny výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4, výsledky PSW porovnania IBR + VEN vs FCR	48
Tabuľka 28 Skóre AIC pre parametrizácie 1L PFS v modeli vo fit populácii.....	58
Tabuľka 29 Pomery rizík použité v modelovaní 1L PFS vo fit populácii	59
Tabuľka 30 Skóre AIC pre parametrizácie 1L PFS v modeli v unfit populácii.	60
Tabuľka 31 Pomery rizík použité v modelovaní 1L PFS v unfit populácii	61
Tabuľka 32 Skóre AIC pre parametrizácie 2L PFS v modeli.	62
Tabuľka 33 Pomery rizík použité v modelovaní 2L PFS vo fit populácii	63
Tabuľka 34 Pomery rizík použité v modelovaní 2L PFS v unfit populácii	64
Tabuľka 35 Hodnoty kvality života použité v modeli vo fit aj unfit populácii.....	67
Tabuľka 36 Zníženie kvality života v súvislosti s nežiaducimi účinkami.....	67
Tabuľka 37 Liečivá a jednotkové náklady používané v modeli v 1L a 2L liečby	69
Tabuľka 38 Zloženie následnej liečby vo fit populácii.....	70
Tabuľka 39 Zloženie následnej liečby v unfit populácii.....	70
Tabuľka 40 Relatívne intenzita dávky vychádzajúca z klinických štúdií pre liečivá v štádiu 1L a 2L PFS vo fit populácii	71
Tabuľka 41 Relatívne intenzita dávky vychádzajúca z klinických štúdií pre liečivá v štádiu 1L a 2L PFS v unfit populácii	72
Tabuľka 42 Relatívna intenzita dávky podľa NIHO	72
Tabuľka 43 Výsledky základného scenára predloženého DR vo fit populácii.....	74
Tabuľka 44 Výsledky základného scenára predloženého DR v unfit populácii	74

Tabuľka 45 Výsledky podľa NIHO vo fit populácii	76
Tabuľka 46 Výsledky podľa NIHO v unfit populácii.....	76
Tabuľka 47 výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	77
Tabuľka 48: Postup DR pri odvodzovaní cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu IBR + VEN	80
Tabuľka 49: DR odhadovaný počet pacientov liečených kombináciou IBR + VEN, rozpočítané na roky	81
Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	81
Tabuľka 51: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	81
Tabuľka 52: Odhadovaný podiel komparátorov v nahrádzanej liečbe podľa NIHO	82
Tabuľka 53: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky	83
Tabuľka 54: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na obdobia	84

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre 1. líniu liečby CLL	21
Obrázok 2: NCCN odporúčania pre 1. líniu liečby CLL - pacienti bez del (17p)/TP53 mutácie.....	21
Obrázok 3: NCCN odporúčania pre 1. líniu liečby CLL – pacienti s del (17p)/TP53 mutáciou	21
Obrázok 4: Komplementárny mechanizmus účinku ibrutinibu v kombinácii s venetoklaxom	24
Obrázok 5: Dizajn štúdie CAPTIVATE.....	32
Obrázok 6: Dizajn štúdie GLOW	33
Obrázok 7: Miera MRD v periférnej krvi v čase 3 a 12 mesiacov po ukončení liečby IBR + VEN v štúdiu CAPTIVATE – kohorta FD (medián sledovania 38,7 mesiaca).....	39
Obrázok 8: PFS a OS v štúdiu CAPTIVATE – kohorta FD (medián sledovania 38,7 mesiaca)	39
Obrázok 9: Výsledky štúdie CAPTIVATE – kohorta MRD v ukazovateľoch miera CR/CRI a MRD negativity (medián sledovania 38,2 mesiaca)	40
Obrázok 10: PFS v štúdiu GLOW (medián sledovania 34,1 mesiaca)	41
Obrázok 11: PFS podľa MRD stavu, štúdia GLOW (medián sledovania 46 mesiacov)	42
Obrázok 12: Miera MRD v periférnej krvi 3 a 12 mesiacov po liečbe v populácii ITT, štúdia GLOW (medián sledovania 34,1 mesiaca)	42
Obrázok 13: Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa ≥ 3 reportované v štúdiu GLOW (medián sledovania 27,7 mesiaca).....	47
Obrázok 14 Štruktúra farmako-ekonomického modelu preloženého DR	54
Obrázok 15 Krivka OS a K-M dáta zo štúdií ECOG-1912 a CAPTIVATE vo fit populácii podľa DR.....	57
Obrázok 16 Krivka prežitia a K-M dáta zo štúdie GLOW v štádiu v unfit populácii podľa DR	57
Obrázok 17 Voliteľné parametrizácie v štádiu 1L PFS vo fit populácii podľa DR	59
Obrázok 18 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 1L PFS vo fit populácii podľa DR	60
Obrázok 19 Voliteľné parametrizácie v štádiu 1L PFS v unfit populácii podľa DR.....	61
Obrázok 20 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 1L PFS v unfit populácii podľa DR	62
Obrázok 21 Voliteľné parametrizácie v štádiu 2L PFS vo fit populácii podľa DR	63
Obrázok 22 Voliteľné parametrizácie v štádiu 2L PFS v unfit populácii podľa DR.....	63
Obrázok 23 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 2L PFS vo fit populácii podľa DR	64
Obrázok 24 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 2L PFS v unfit populácii podľa DR.....	64
Obrázok 25 Exponenciálna a Gompertzova parametrizácia prežívania bez progresie podľa DR.....	65

Použité skratky

AE	Adverse events - nežiaduce udalosti
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ABR	Akalabrutinib
ATO	Average treatment effect in the overall population - priemerný liečebný efekt v celkovej populácii
ATT	Average treatment effect in the treated population - priemerný liečebný efekt v liečenej populácii

ATC	Average treatment effect in the untreated (control) population - priemerný liečebný efekt v neliečenej (kontrolovanej) populácii
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BCL-2	B-cell lymphoma-2
B	Bendamustín
BR	Bendamustín + rituximab
BTK	Brutonová tyrozínkináza
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CR	Complete response - kompletná odpoveď
CRI	Complete response with incomplete blood count recovery - Kompletná odpoveď s neúplnou obnovou krvotvorby
CT	Computer tomography - počítačová tomografia
CI	Confidence interval - interval spoľahlivosti
CIRS	Cumulative illness rating scale
C	Cyklofosfamid
CYP3A4	Cytochróm P450
DFS	Disease free survival - prežívanie bez ochorenia
2L PFS	druholíniové prežívanie bez progresie
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European medicines agency - Európska lieková agentúra
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska asociácia pre medicínsku onkológiu
EÚ	Európska únia
FE	farmako-ekonomický
G-CSF	filgrastim
FD	fixed duration - fixná dĺžka
F	Fludarabín
PI3K	fosfatidylinozitol-3-kináza
HR	Hazard ratio
HEM	Hematológ
HDMP	High dose methylprednisolone - Vysokodávkový metylprednizolón
CIT	Chemoimunoterapia
CLBO	Chlorambucil + obinutuzumab
CLR	Chlorambucil + rituximab
CLL	Chronická lymfocytová leukémia
IBR	Ibrutinib
IDE	idelalisib
IGHV	Immunoglobulin heavy chain variable region - variabilná oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IRC	Independent review committee - nezávislá hodnotiaca komisia
iWCLL	International Working Group on CLL - Medzinárodná pracovná skupina pre CLL
i.v.	intravenózne
IPTW	Inverse propability for treatment weighting - inverzná pravdepodobnosť na váženie liečby
K-M	Kaplain-Meier
KM	Kaplan-Meierove krivky
KD	kostná dreň
MRI	Magnetic resonance imaging - zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MEA	Managed entry agreement
MCL	Mantle cell lymphoma - lymfóm z plášťových buniek
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison - nepriame porovnanie upravené párovaním
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MRD	Minimal residual disease - minimálna reziduálna choroba
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií

NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NOÚ	Národný onkologický ústav
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť
OBI	Obinutuzumab
OPS	Odborná pracovná skupina
OR	Odds ratio - pomer pravdepodobnosti
ONK	Onkológ
OS	Overall survival - celkové prežívanie
LyL	patientska organizácia Lymphoma a Leukémia Slovensko
PK	Periférna krv
p.o.	perorálne
PLB	placebo
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
PPS	prežívanie po následnej progresii
PD	Progressed disease - progresia ochorenia
PFS	Progression-free survival - prežívanie bez progresie
PSW	Propensity score weighting - váženie na základe propenzného skóre
PH	Proportional Hazard - proporčnosť rizík
1L PFS	prvotíniové prežívanie bez progresie
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
R/R	Relapsujúca/refraktérna
RDI	relative dose intensity - relatívna intenzita dávky
FCR	Režim fludarabínu, cyklofosfamidu a rituximabu
R	Rituximab
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
TTD	time to discontinuation - čas do ukončenia liečby
TLS	Tumor lysis syndrome - syndróm z rozpadu nádoru
uMRD	Undetectable minimal residual disease - nedetekovateľná minimálna reziduálna choroba
VEN	Venetoklax
VZP	verejné zdravotné poistenie
WM	Waldenström's macroglobulinaemia - Waldenströмова makroglobulinémia
WHO	World Health Organisation - Svetová zdravotnícka organizácia
ZBR	zanubrutinib
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 rozšírenie indikačného obmedzenia ibrutinibu (IBR) o kombinovanú liečbu s venetoklaxom (VEN) u pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■% zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémne vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

Odporúčame kategorizačnej komisii **zvážiť** zachovanie indikačných centier a zosúladenie indikačných obmedzení ibrutinibu a akalabrutinibu (ABR).

Odôvodnenie

- Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je v chronické nevyliciteľné ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž pre pacientov hlavne po psychickej a sociálnej stránke. Niektorí pacienti v skoršom štádiu bez aktívneho ochorenia sú dlhé roky v tzv. „watch and wait“ fáze, bez primárnej liečby a s minimálnymi prejavmi ochorenia. Pri aktívnom ochorení a v neskorších štádiách dochádza k zhoršeniu zdravotného stavu a môže dôjsť až ku komplikáciám ako sú napr. závažné systémové infekcie s potrebou hospitalizácie pacienta. Ochorenie má často výrazný dopad na blízkyh pacienta, keďže vzniká potreba starostlivosti o pacienta a jeho domácnosť.
- **DR preukazuje účinnosť kombinácie IBR + VEN na základe priameho porovnania v radnomizovanej kontrolovanej štúdii (RCT) GLOW, na základe jednoramennej štúdie CAPTIVATE a na základe nepriamych porovnaní (ITC), z angl. indirect treatment comparison) vytvorených z týchto štúdií.**

Kombinácia IBR + VEN preukázala na základe výsledkov klinickej štúdie GLOW štatisticky a klinicky významné prínosy voči liečbe chlorambucil + obinutuzumab (CLBO) u pacientov s predtým neliečenou CLL, ktorí boli starší a/alebo mali prítomné komorbidity (tzv. unfit populácia). Pacienti na liečbe IBR + VEN dosiahli lepšie výsledky z hľadiska mortality a morbidoty. Pozorované bolo **štatisticky významné predĺženie celkového prežívania (OS HR = 0,487; 95% CI 0,26-0,91; p=0,0205)** ako aj **predĺženie prežívania bez progresie (PFS)** so 79% znížením rizika voči liečbe CLBO (PFS HR = 0,21; 95% CI, 0,14-0,33; p < 0,0001). Odhadovaná miera 42-mesačného PFS bola na základe najnovšej analýzy (medián sledovania 46 mesiacov) 74,6% pre IBR + VEN a 24,8% pre CLBO.

V štúdii CAPTIVATE v jednoramennej kohorte s fixnou dĺžkou podávania (FD, z angl. fixed duration) bola sledovaná populácia mladších pacientov (tzv. fit populácia), ktorí podstúpili kombinovanú liečbu IBR + VEN a mohli mať aj rizikovú cytogenetiku. Miera 4-ročného PFS bola v kohorte FD ■■■ a miera 4-ročného OS sa pohybovala na úrovni ■■■ (analýza pri mediáne sledovania ■■■ mesiaca).

V ITC dosiahol IBR + VEN v porovnaní s komparátormi:

- monoterapia IBR podobné výsledky v OS a v PFS,
- FCR (kombinácia fludarabín, cyklofosamid, rituximab) štatisticky významný prínos v predĺžení OS aj PFS,
- BR (kombinácia bendamustín, rituximab) podobné výsledky v ukazovateli OS a štatisticky významné zlepšenie PFS,
- akalabrutinibom (ABR) prínos v predĺžení OS a PFS, štatistická významnosť nebola dosiahnutá v prípade PFS
- venetoklaxom v kombinácii s obinutuzumabom (VEN + OBI) štatisticky významné zlepšenie PFS (PFS HR = ■■■).
- **Predložené nepriame porovnania sú spojené s výraznou neistotou.** V prípade porovnania s komparátormi IBR a VEN+OBI akceptujeme extrapoláciu efektu na fit populáciu pacientov,

aj keď komparatívne údaje o účinnosti sú dostupné iba pre unfit populáciu. **Prínos vo fit populácii je preto spojený s neistotou a jeho veľkosť nie je možné určiť vzhľadom na chýbajúce komparatívne údaje.**

Bezpečnostné výsledky kombinácie IBR + VEN zo štúdie GLOW sú v súlade so známym bezpečnostným profilom IBR a VEN (bez nových bezpečnostných signálov), bezpečnostné výsledky štúdie CAPTIVATE sú podobné výsledkom GLOW. Fixná dĺžka podávania kombinácie IBR + VEN predpokladá podľa klinického odborníka B zníženie toxicity v porovnaní s kontinuálnou liečbou IBR a ABR. Bezpečnostné porovnanie týchto intervencií však nie je dostupné.

- **Odporúčame zvážiť zachovanie indikačných centier a zosúladienie indikačných obmedzení IBR a ABR.** DR v žiadosti požaduje aj zrušenie indikačných centier uvedených v indikačnom obmedzení IBR. DR o zrušení centier žiada aj na základe skutočnosti, že ABR bol kategorizovaný bez podmienky indikácie liečby v centrách. Klinickí odborníci považujú za vhodnejšie, aby liečba bola naďalej indikovaná v centrách, kde majú lekári dostatočné skúsenosti s cieľnou liečbou. Podľa klinického odborníka B sa pracoviská v indikačných obmedzeniach nekryjú úplne s centrami na Slovensku - vhodné by bolo prehodnotiť aktualizáciu centier v indikačnom obmedzení.
- **Odporúčame zdravotným poisťovniam zvážiť schvaľovanie liečby na dlhšie časové obdobie (3 alebo 6 mesiacov).** Klinický odborník B ako aj patientska organizácia Lymfoma a Leukémia Slovensko poukázali na významný problém, ktorý predstavuje podmienka zdravotných poisťovní predpisovať liečivo 1x mesačne, čo vytvára tlak na zbytočné kontroly na ambulanciách a odbory, finančný a komunikačný tlak na pacienta, spôsobuje veľký počet pacientov na ambulanciách a vytvára administratívnu záťaž na lekárov.
- **V NIHO nastavení kombinácia IBR + VEN nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri požadovaných výškach úhrady za liek Imbruvica** (5 739 eur za 420 mg a 3 830 eur za 280 mg balenie). V DR nastavení modelu vo fit populácii dosahuje IBR + VEN ICUR na úrovni 42,9-tisíc eur / 1 QALY oproti FCR a v unfit populácii je dominantný voči VEN+OBI (pozn. uvádzame komparátora podľa najvyššieho výsledku ICUR). V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje IBR + VEN vo fit populácii ICUR voči FCR vo výške 64,0-tisíc eur / 1 QALY a v unfit populácii voči VEN + OBI vo výške ■■■ eur, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Kombinácia IBR + VEN preto nie je nákladovo efektívna. Aby bola kombinácia nákladovo efektívna, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie lieku Imbruvica môže byť v navrhovanej indikácii maximálne vo ■■■ eur za balenie 420 mg a ■■■ eur za balenie 280 mg. Táto úhrada predstavuje zľavu ■■■% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární, ktorá je aj požadovanou úhradou. Kombinácia IBR + VEN by bola pri tejto úhrade nákladovo efektívna vo fit aj v unfit populácii.

Kombinácia IBR + VEN dosiahla v NIHO nastavení prínos v rozmedzí ■■■ QALY v závislosti od komparátora vo fit populácii a ■■■ QALY v unfit populácii. Inkrementálne náklady na pacienta sú v rozmedzí ■■■ eur (úspora) až ■■■ eur v závislosti od komparátora vo fit populácii a ■■■ eur (úspora) až ■■■ eur v unfit populácii.

Zároveň, aj pri uvedených úhradách je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu nezrelých OS a PFS dát, modelovania celkového prežívania na základe PFS, chýbajúceho dôkazu nákladovej efektívnosti liečebného režimu ibrutinib + venetoklax voči liečebnému režimu venetoklax + obinutuzumab vo fit populácii a rozdelenia pacientov v následnej liečbe. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Imbruvica na úrovni ■■■ eur za balenie 420 mg a ■■■ eur za balenie 280 mg.

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za IBR+VEN v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad IBR+VEN vo výške ■■■ eur v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Pri splnení NIHO odporúčanej minimálnej zľavy (dodatočná zľava z dôvodu prítomnosti extrémne vysokej neistoty vo výsledku nákladovej efektívnosti) bude sumárna úhrada VZP za IBR+VEN v tretí rok

od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad IBR v kombinácii s VEN po zarátaní nahradzanej liečby bude ■■■ eur.

Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade cieľovej populácie a rozloženia jednotlivých liečebných režimov.

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	07.12.2022 (deň doplnenia dokumentov na portáli Kategorizácia)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	8.12.2022
Zverejnenie projektového protokolu	21.03.2023
Prerušenie konania č. 1	01.03.2023 - 23.03.2023 (28.02.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 23.03.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	29.04.2023 – 26.05.2023 (28.04.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 26.05.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	06.06.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť ibrutinibu v kombinácii s venetoklaxom v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa kombinácia ibrutinibu a venetoklaxu zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ibrutinib (v kombinácii s venetoklaxom)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Dospelí pacienti s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). • MKCH-10¹: C91.1 • MeSH²: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell Populácia podľa EMA: • Dospelí pacienti s doposiaľ neliečenou CLL. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí pacienti s doposiaľ neliečenou CLL.
Intervencia (z angl. Intervention)	• Intervenciou je liečebná kombinácia ibrutinibu s venetoklaxom • Ibrutinib (IBR) je inhibítorom enzýmu Brutonova tyrozínkináza (BTK), ktorý podporuje prežívanie B-lymfocytov a ich migráciu do orgánov. • IBR sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 420 mg 1x denne • Venetoklax (VEN) inhibuje antiapoptický proteín nazývaný Bcl-2 nachádzajúci sa v malígnych leukemických bunkách, čím má spôsobovať ich smrť. • VEN podlieha na začiatku liečby titrácii dávky v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg. Podávanie je perorálne vo forme tabliet. • V kombinácii s VEN na liečbu CLL sa má IBR podávať najskôr v monoterapii počas 3 cyklov (1 cyklus = 28 dní), po ktorých nasleduje 12 cyklov podávania spolu s venetoklaxom. • DR žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia IBR o kombináciu s VEN u predtým neliečených pacientov (1. línia) a zrušenie indikačných centier uvedených v indikačnom obmedzení. MeSH: ibrutinib, venetoclax

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. Control)	• Ibrutinib (monoterapia) • Režim FCR – kombinácia liečiv fludarabín, cyklofosfamid a rituximab • Režim BR – kombinácia bendamustínu s rituximabom • Akalabrutinib (ABR), ktorý bol zaradený do ZKL na liečbu v monoterapii • VEN + OBI – kombinácia liečiv venetoklax a obinutuzumab, uvedená v ZKL od 02/2023 MeSH: ibrutinib, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab, bendamustine hydrochloride, acalabrutinib, venetoclax, obinutuzumab
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidity • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • DFS (disease free survival, prežívanie bez ochorenia) • CR/CRi (Complete response/Complete response with incomplete blood count recovery; miera kompletnej odpovede/kompletnej odpovede s neúplnou obnovou krvotvorby) • Miera MRD negativity Kvalita života • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30³, FACIT-Fatigue⁴ a EQ-5D-5L⁵
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov: • nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov: • nežiaduce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Jednoramenné štúdie
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ ■ = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁴ FACIT-Fatigue = dotazník Funkčného zhodnotenia terapie chronického ochorenia – škála únavy (z angl. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; dotazník má 13 otázok)

⁵ EQ-5D-5L = dotazník zdravia vypracovaný skupinou EuroQol; dotazník má 5 domén (5D), z ktorých každá má 5 úrovní (5L)

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 EHA⁶-ESMO⁷, NCCN⁸ a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Odborná literatúra a publikácie.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed), protokoly klinických štúdií, odborné publikácie.
- Odborné hodnotenia EMA⁹.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje a prílohy).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; 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 (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie v žiadostiach ID 22673 a ID 22011

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁶ European Hematology Association – Európska hematologická asociácia

⁷ European Society for Medical Oncology - Európska asociácia pre medicínsku onkológiu

⁸ National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť

⁹ European Medicines Agency, Európska lieková agentúra

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 hodnotených 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 17.02.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. V tomto čase nebolo identifikované verejne dostupné hodnotenie zahraničných HTA inštitúcií, ktoré by bolo možné použiť ako podklad pre hodnotenie NIHO.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 27.03.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a odbornej literatúry a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MJ) a kontrolované druhým (MP).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 21.03.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (21.03.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Na základe ich odporúčaní sme oslovili klinického odborníka v oblasti onkohematológie. Pre získanie ďalšieho odborného vstupu sme oslovili priamo odborníka pôsobiaceho v oblasti onkohematológie na základe spolupráce pri predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v tejto oblasti.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 17.02.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), Združenie pacientov s hematologickými malignitami. Do hodnotenia sa zapojila organizácia LyL.

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu 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 hrazeným na Slovensku (DR si neohroží cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002)

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je chronické lymfoproliferatívne ochorenie charakterizované progresívnou akumuláciou nefunkčných monoklonových lymfocytov v krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine [1]. Najčastejšie ide o proliferáciu B-lymfocytov, menej ako 5% CLL je T-bunkového typu [2, str. 254]. CLL je najčastejšou leukémiou u dospelých v Európe a Severnej Amerike, tvorí 25-30% leukémií s incidenciou 4,2/100 000 obyvateľov za rok [3, 4].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

CLL je vo väčšine prípadov diagnostikovaná u pacientov vo vyššom veku, medián veku v čase diagnostiky je okolo 70 rokov. Incidencia ochorenia sa rapídne zvyšuje so stúpajúcim vekom [5]. CLL sa častejšie vyskytuje u mužov ako u žien a priebeh ochorenia je u mužov agresívnejší [2]. Pri CLL nezohrávajú úlohu environmentálne faktory. Známe rizikové faktory sú vysoký vek a výskyt hematologickej malignity v rodine [2, str. 254]. Popisovaná je dedičná genetická náchylnosť na rozvoj CLL u rodinných príslušníkov pacientov s CLL [4].

Pre stanovenie prognózy CLL existuje mnoho potencionálnych prognostických ukazovateľov, hlavné prognostické markery CLL používané v klinickej praxi sú:

- klinické štádium (podľa Raiovej alebo Binetovej klasifikácie),
- TP53 dysfunkcia – delécia 17p a/alebo mutácia TP53 génu,
- IGHV mutačný status (mutačný stav génu pre ťažký reťazec imunoglobulínu),
- Beta-2 mikroglobulín – zvýšené hladiny asociované s horšou prognózou,
- Čas zdvojenia počtu lymfocytov – čas > 12 mesiacov asociovaný s agresívnejším ochorením,
- Chromozomálne abnormality (delécia 11q, 13q a trizómia 12) [6].

Najsilnejšími negatívnymi prognostickými faktormi CLL sú delécia 17p a/alebo mutácia TP53 génu a nemutovaný stav IGHV. Pacienti s detegovanou deléciou 17p alebo mutáciou TP53 (približne 5% v čase stanovenia diagnózy až do 10% pri začatí liečby) majú najhoršiu prognózu, s priemerným celkovým prežívaním 2 - 5 rokov, rezistenciu na chemoterapiu a rýchly relaps ochorenia pri liečbe chemoimunoterapiou. Pacientov IGHV status ostáva počas priebehu ochorenia konštantný, pri diagnóze má približne 40% pacientov s CLL nemutovaný IGHV [3].

Dôležité je sledovanie minimálnej reziduálnej choroby (Minimal residual disease, MRD) ako metódy hodnotenia odpovede na liečbu pri dosiahnutí kompletnej remisie. MRD negativita (menej ako jedna CLL bunka na 10 000 leukocytov v krvi alebo kostnej dreni) je považovaná za významný prediktor prežívania bez progresie [3].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)

Viac ako 40% pacientov je asymptomatických (nemá žiadne príznaky) a CLL sa zistí náhodne, alebo v rámci vyšetrenia nebolestivej lymfadenopatie alebo absolútnej lymfocytózy. Väčšina chorých má nebolestivú lymfadenopatiu, najčastejšie sú postihnuté krčné, supraklavikulárne, axilárne a inguinálne uzliny [3]. V pokročilej fáze ochorenia sa môžu vyskytovať príznaky ako výrazná slabosť, nočné potenie, horúčky a strata na hmotnosti. U časti pacientov môže byť prítomná splenomegália alebo hepatomegália. Prvým príznakom tiež môžu byť prejavy imunodeficiencie (infekcie), autoimunitné komplikácie ako hemolytická anémia, trombocytopenia alebo čistá aplázia červených krviniek. Medzi pozorované laboratórne abnormality patrí lymfocytóza, cytopénie a hypogammaglobulinémia [5]. U malej časti pacientov (5-10%) môže dôjsť k rozvoju agresívnejšej formy nádorového ochorenia (Richterov syndróm) [2].

Prirodzený priebeh CLL je veľmi variabilný, medián prežívania je približne 10 rokov. U časti pacientov je pozorované rýchle zhoršenie stavu a zomierajú do 2-3 rokov po komplikáciách. Niektorí pacienti sú však v štádiu stabilného, indolentného ochorenia mnoho rokov so žiadnym alebo minimálnym prejavom ochorenia. Následne ochorenie po čase prejde do progresívneho štádia alebo pacient zomrie na inú príčinu. V terminálnej fáze majú pacienti zlý výkonnostný stav s opakovanou potrebou hospitalizácie, prítomná sú komplikácie ako dôsledok ochorenia ale aj liečby. Najčastejšou príčinou smrti sú závažné systémové infekcie (napr. pneumónia), krvácanie a kachexia [6].

Rozlišujeme dva systémy na určenie klinického štádia CLL, klasifikácia podľa Raia a Bineta. Systémy využívajú vyšetrenie pacienta a krvný obraz na stratifikáciu pacientov do 3 rizikových skupín (nízka, stredná, zlá prognóza), ktoré sa odlišujú odhadovaným celkovým prežívaním (Overall survival, OS). Systémy slúžia aj na identifikáciu pacientov, ktorí majú prínos z liečby [6]. Vyššie štádium je asociované s kratším prežívaním, reportované prežívanie však nereflektuje nové liečebné možnosti a je významne kratšie ako očakávané prežívanie so súčasnou dostupnou terapiou – v tabuľkách nižšie (Tabuľka 2, Tabuľka 3) ho preto neuvažujeme.

Tabuľka 2: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Raia

Riziko	Štádium	Popis
Nízke	0	Lymfocytóza v krvi alebo kostnej dreni ($>5 \times 10^9/l$)
Stredné	I	Lymfocytóza + lymfadenopatia
	II	Lymfocytóza + splenomegália a/alebo hepatomegália s alebo bez lymfadenopatie
Vysoké	III	Lymfocytóza + anémia ($<110 g/l$) s alebo bez lymfadenopatie/organomegálie
	IV	Lymfocytóza + trombocytopenia $<100 \times 10^9/l$ s alebo bez anémie alebo lymfadenopatie alebo organomegálie

Zdroj: [4, 6]

Tabuľka 3: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Bineta

Štádium	Popis
A	Bez anémie a trombocytopenie, < 3 postihnuté oblasti lymfatických uzlín
B	Bez anémie a trombocytopenie, > 3 postihnuté oblasti lymfatických uzlín
C	Anémia ($<100 g/l$) a/alebo trombocytopenia ($<100 \times 10^9/l$)

Zdroj: [4, 6]

Pacientska organizácia LyL uviedla, že život pacientov s diagnózou CLL sa zmenil najmä po psychickej a sociálnej stránke, keďže ide o chronické a nevyliciteľné ochorenie, kde pri viacerých pacientoch je niekoľko rokov len v štádiu pozorovania a manažovania príznakov liečby bez primárnej liečby ochorenia. Niektorí pacienti oslovení LyL (dokopy oslovených 6 pacientov) uviedli, že ochorenie ich priviedlo k rozvodu manželstva a následnej návšteve psychiatra. U ďalších oslovených pacientov ochorenie spôsobuje úzkosť a depresiu. U všetkých opýtaných ochorenie spôsobilo bolesť a diskomfort a následné fyzické obmedzenie až vyčerpanosť. Väčšina pacientov uviedla zhoršenie vzťahov v rodine, polovica pacientov stratu príjmu z dôvodu práceneschopnosti. Pacienti tiež popisovali zníženie príjmov v súvislosti so zvýšenými nákladmi na lieky.

Z hľadiska vplyvu na okolie pacienta sa o pacientov podľa prieskumu LyL starajú manželky, alebo sú odkázaní na seba, prípadne sa o nich starajú rodičia. Opatrovatelia uviedli zvýšenú sociálnu izolovanosť, úzkostlivosť a nervozitu z ochorenia partnera alebo dieťaťa. LyL uvádza príklad pacientky, ktorá uvádza neschopnosť zvládanie bežných činností a z toho vyplývajúci negatívny dopad na rodinu a najbližších.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Pri diagnostike je dôležité vylúčiť lymfocytózu z dôvodu infekčného ochorenia (napr. infekčná mononukleóza), prípadne lymfadenopatiu a organomegáliu pri infekčných alebo autoimunitných ochoreniach. Odlišiť je potrebné CLL aj od ostatných neoplastických ochorení (napr. vlasatobunková leukémia, lymfóm z plášťových buniek). Lymfocytový lymfóm z malých lymfocytov je podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organisation, WHO) považovaný za identický s CLL (jedna diagnóza s rôznym klinickým obrazom), má podobný priebeh a liečbu, rovnaké patologické a imunofenotypové charakteristiky [5]. V praxi sú vykonávané kultivačné a sérologické vyšetrenia, vyšetrenie kostnej drene, imunofenotypizácia a cytogenetika [2]. Diagnózu je možné stanoviť zväčša len imunofenotypizáciou periférnej krvi. Biopsia kostnej drene alebo lymfatických uzlín nie je zvyčajne nevyhnutná (využíva sa v prípade nevysvetlených cytopénií, nekonkluzívnej diagnózy) [5].

Diagnóza CLL je podľa Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) stanovená na základe nasledovných kritérií:

- Počet monoklonových B-lymfocytov v periférnej krvi je viac ako $5 \times 10^9/l$.
- Prietokovou cytometriou periférnej krvi je potrebné potvrdiť klonový pôvod buniek a to preukázaním charakteristického fenotypu – prítomný je typicky iba jeden ľahký reťazec imunoglobulínu (kappa alebo lambda), nie oba). CLL bunky tiež exprimujú povrchové antigény CD19, CD20, CD23, extrémne nízke hladiny povrchového imunoglobulínu a i.
- Leukemické bunky v nátere periférnej krvi sú charakteristicky malé, ktoré z morfológického hľadiska vyzerajú vyzrelo, majú úzky lem cytoplazmy, s denzným jadrom, bez jadriok. Väčšie, atypické lymfocyty môžu byť pozorované, ale nepresahujú 55% [4].

V súčasnosti je podľa držiteľa registrácie (DR) v Slovenskej republike (SR) úplne štandardné vstupné genetické vyšetrenie na detekciu typických genomických aberácií – najmä del 17p a stanovenie mutácie TP53. Štandardom sa stala aj analýza mutačného stavu IGHV.

Klinický odborník A uviedol, že ochorenie je diagnostikované leukocytózou/lymfadenopatiou/splenomegáliou zachytenou náhodne alebo cielene. Ochorenie je zvyčajne potvrdené prietokovou cytometriou periférnej krvi/zriedkavo kostnej drene, zobrazovacími vyšetreniami a i. Diagnostika prebieha v hematologických ambulanciách alebo v centrách.

Klinický odborník B uviedol, že mnohí pacienti sú diagnostikovaní v rámci prevencií (okolo 80%) u všeobecného lekára alebo v rámci iných vyšetrení (hlavne predoperačných). V krvnom obraze sa zistí leukocytóza alebo majú pacienti malú periférnu lymfadenopatiu, niekedy príde pacient s nárastom lymfatickej uzliny alebo leukocytózou náhle – najčastejšie k hematológovi a onkológovi, prípadne ho odošle k špecialistovi lekár z iného oboru. V prípade typického klinického obrazu stačí podľa odborníka realizovať len vstupné vyšetrenie krvného obrazu + krvný náter + prietokovú cytometriu periférnej krvi, pokiaľ je pacient na stratégii „watch and wait“. Ak má len uzlinovú prezentáciu realizuje sa podľa odborníka aj histologizácia lymfadenopatie – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny v rámci diferenciálnej diagnostiky iných lymfómov.

Pacientska organizácia LyL uviedla, že pacienti sa dostali k všeobecnému lekárovi a následne hematológovi z rôznych špecializácií (neuroológ, zubár, kardiológ, reumatológ, alergológ), kde boli u pacientov spozorované príznaky ochorenia. Pacienti uviedli podľa LyL následné otorinolaryngologické (ORL) vyšetrenie, ultrasonografiu (USG), krvné testy, hospitalizáciu pre biopsiu lymfatickej uzliny (chirurgia), trepanobiopsiu kostnej drene (hematológia). Dĺžka diagnostiky bola rôzna, od 3 týždňov do 3 mesiacov.

Liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania

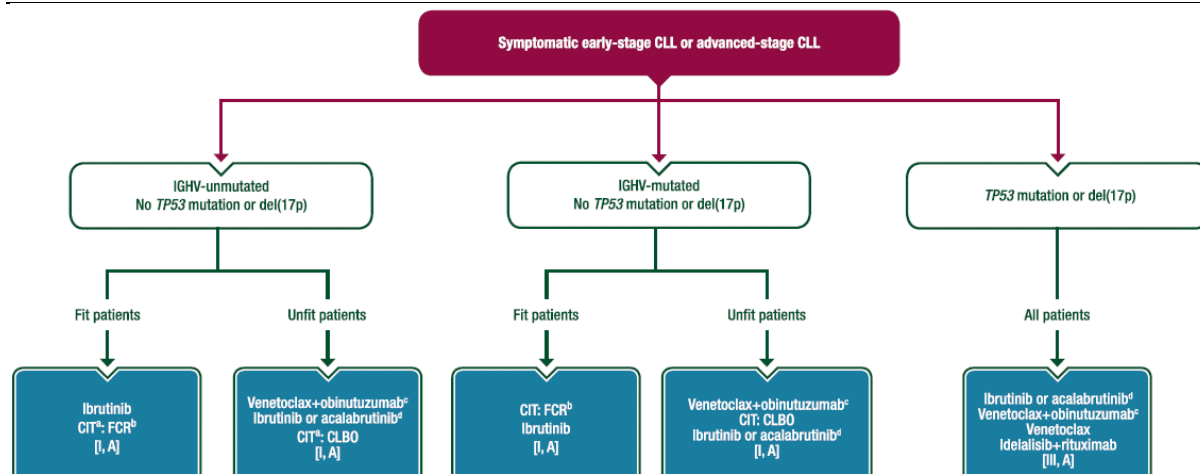
Podľa odporúčaní ESMO z roku 2021 je u pacientov v skorom štádiu (A podľa Bineta, 0 podľa Raia) bez aktívneho ochorenia uplatňovaná stratégia vyčkávania a sledovania (z angl. „watch and wait“), t.j. nie je odporúčaná liečba, ale iba sledovanie pacienta v pravidelných intervaloch. Táto stratégia sa aplikuje aj u pacientov s intermediárnym rizikom (B podľa Bineta, I a II podľa Raia), pokiaľ nemajú aktívne ochorenie [4].

Pacienti s aktívnym ochorením a v neskorších štádiách sú liečení farmakologickou liečbou, liečebná stratégia závisí od veku pacienta, výkonnostného stavu, komorbidít, prognostických faktorov ale aj iných faktorov, ako je napr. potencionálna adherencia k liečbe.

- **ESMO** v postupoch z roku 2021 zakladá výber liečby v 1. línii CLL na vyhodnotení prítomnosti del (17p)/mutácie TP53 a na posúdení mutačného statusu IGHV a na základe stavu pacienta. Odporúčania sú nasledovné:
 - Pacienti s deléciou (17p)/mutáciou TP53 majú veľmi nepriaznivú prognózu a často neodpovedajú na štandardnú chemoterapiu alebo chemoimunoterapiu. Preto sa u doteraz neliečených pacientov s prítomným rizikovým faktorom, akým je delécia (17p) /mutácia TP53 odporúča, aby boli už v prvej línii liečení inhibítorom Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) – ibrutinibom (IBR) alebo akalabrutinibom (ABR). Alternatívou v 1. línii liečby týchto pacientov môže byť inhibítor BCL2- proteínu, venetoklax (VEN), podávaný kontinuálne v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom (OBI) počas celkovo 12 cyklov. Inhibítor PI3K (inhibítor fosfatidylinozitol-3- kinázy), idelalisib (IDE) v kombinácii s rituximabom (R) sa odporúča v prvej línii len u pacientov, ktorí nie sú vhodní na inú liečbu.
 - U pacientov s nemutovaným IGHV stavom a bez delécie (17p)/mutácie TP53, ktorí sú v dobrom výkonnostnom stave bez komorbidít (tzv. „fit pacienti“) sa v 1. línii odporúča indikovať IBR a v prípade nedostupnosti alebo intolerancie IBR chemoimunoterapiu (preferenčne režim FCR - fludarabín, cyklofosfamid a rituximab). U pacientov s prítomnými komorbiditami (tzv. „unfit pacienti“) sú odporúčané inhibítory BTK (IBR alebo ABR) alebo VEN v kombinácii s OBI podávaný počas celkovo 12 cyklov. V prípade nedostupnosti alebo intolerancie týchto liečob možno zväžiť chemoimunoterapiu chlorambucilom + obinutuzumab (CLBO).
 - v prípade CLL pacientov s mutovaným IGHV stavom a bez delécie (17p)/mutácie TP53, je u „fit“ pacientov v 1. línii liečby odporúčaný IBR v monoterapii. Liečebnou alternatívou u týchto pacientov je chemoimunoterapia na báze FCR. V prvolíniovej liečbe komorbidných „unfit“ pacientov sa odporúčajú tie isté postupy ako u pacientov s nemutovaným IGHV stavom (Obrázok 1).
- americká **Národná komplexná onkologická sieť** (National Comprehensive Cancer Network, **NCCN**) v najaktuálnejších odporúčaniach z roku 2022 rozlišuje liečebné postupy podľa vyhodnotenia prítomnosti delécie (17p)/mutácie TP53 nasledovne:
 - Pacienti bez delécie 17p alebo mutácie TP53: preferovanými liečebnými systémovými možnosťami sú jedine cielené terapie v kombinovanom režime ABR + OBI, VEN + OBI alebo monoterapia zanubrutinibom (ZBR), všetky s vysokým stupňom odporúčania (kategória 1). K ďalším odporúčaným možnostiam okrem iného patrí kontinuálna liečba IBR v monoterapii (vysoký stupeň odporúčania kat. 1) alebo tri kombinované režimy na báze IBR s fixnou dĺžkou trvania liečby, t.j. **IBR + VEN/OBI** alebo rituximab.
 - Pacienti s prítomnou deléciou 17p alebo mutáciou TP53: v 1. línii sú preferované cielené možnosti liečby, konkrétne kombinovaný režim ABR + OBI, VEN + OBI alebo monoterapia ZBR, všetky s vysokým stupňom odporúčania (kategória 1). K ďalším odporúčaným možnostiam patrí kontinuálna liečba IBR v monoterapii, OBI v monoterapii alebo kombinované režimy **IBR + VEN** (kategória 2B), alemtuzumab s alebo bez rituximabu alebo vysokodávkovaný metylprednizolón (High dose methylprednisolone, HDMP) + rituximab. Chemoimunoterapia (režimy FCR, bendamustín + rituximab (BR) alebo CLBO) sa z dôvodu veľmi nízkej miery odpovedí u rizikových pacientov neodporúča [3].

Kombinácia IBR+VEN nie je uvedená v odporúčaniach ESMO v rámci 1. línii liečby z dôvodu staršieho vydania v roku 2021. IBR+VEN bol schválený na použitie v Európskej únii (EÚ) v tejto indikácii až v roku 2022.

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre 1. líniu liečby CLL



BR, bendamustín + rituximab; CIT, chemoimunoterapia; CLBO, chlorambucil + obinutuzumab; CLL, chronická lymfocytová leukémia; FCR, fludarabín, cyklofosamid a rituximab; IGHV, variabilná časť ťažkého reťazca imunoglobulínového génu.

^a CIT je alternatívnou možnosťou liečby jedine v prípade intolerancie alebo nedostupnosti cielenej liečby.

^b Liečbu BR možno alternatívne zvážiť u pacientov starších ako 65 rokov.

^c Ak je liečba dostupná.

^d Ak je liečba schválená a dostupná.

Zdroj: [3, 4]

Obrázok 2: NCCN odporúčania pre 1. líniu liečby CLL - pacienti bez del(17p)/TP53 mutácie

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^{a,b,c,d} CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation (alphabetical by category)		
FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances (consider for IGHV-mutated CLL in patients age <65 y without significant comorbidities)
- Acalabrutinib^f ± obinutuzumab (category 1) - Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab (category 1) - Zanubrutinib^f (category 1)	- Ibrutinib (category 1)^{f,h} - Bendamustineⁱ + anti-CD20 mAb^{d,j,k} - Chlorambucil + obinutuzumabⁱ - Obinutuzumabⁱ - High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab or obinutuzumab (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities) - Ibrutinibⁱ + obinutuzumabⁱ (category 2B) - Ibrutinibⁱ + rituximab^p (category 2B) - Ibrutinib + venetoclax^{f,g} (category 2B)	FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)^{m,n,o}

Zdroj: [3]

Obrázok 3: NCCN odporúčania pre 1. líniu liečby CLL – pacienti s del(17p)/TP53 mutáciou

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^{a,b,c,d} CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation (alphabetical by category)	
CIT is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.	
FIRST-LINE THERAPY ^e	
Preferred regimens	Other recommended regimens
- Acalabrutinib^f ± obinutuzumab - Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab - Zanubrutinib^f	- Alemtuzumab^r ± rituximab - HDMP + rituximab - Ibrutinib^{f,h} - Obinutuzumab - Ibrutinib + venetoclax^{f,g} (category 2B)

Zdroj: [3]

Klinická prax na Slovensku

DR predpokladá podiely liečebných režimov v klinickej praxi v prvej a následnej línii liečby na základe údajov zo 4 vybraných hemato-onkologických pracovísk na Slovensku (Bratislava, Martin, Košice), zber údajov je z 10/2022. Podrobnosti o podieloch sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). Najväčší podiel má IBR u všetkých pacientov bez ohľadu na prítomnosť genetických abnormalít. U fit pacientov do 65 rokov bez prítomnej del 17p/mutácie TP53 je

vo vyššej miere využívaný kombinovaný režim FCR. Pre unfit pacientov sú vhodné režimy na báze bendamustínu (BR) kvôli lepšej tolerancii, u pacientov nad 80 rokov sú tiež dobre tolerované režimy na báze chlorambucilu [3].

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby CLL na Slovensku podľa prieskumu DR

1. línia liečby CLL	Fit pacienti*		Unfit pacienti**	
	s prítomnou del 17p/ mutáciou TP53 génu	bez prítomnej del 17p/ mutácie TP53 génu	s prítomnou del 17p/ mutáciou TP53 génu	bez prítomnej del 17p/ mutácie TP53 génu
	% pacientov	% pacientov	% pacientov	% pacientov
ibrutinib (IBR)	■	■	■	■
fludarabín + cyklofosamid + rituximab (FCR)	■	■	■	■
bendamustín + rituximab (BR)	■	■	■	■
obinutuzumab + chlorambucil (CLBO)	■	■	■	■
akalabrutinib (ABR)	■	■	■	■
venetoklax (VEN)	■	■	■	■
chlorambucil + rituximab (CLR)	■	■	■	■

*pacienti bez vážnejších komorbidít v dobrom výkonnostnom stave

**pacienti s komorbiditami

Zdroj: [3]

Klinický odborník A uviedol, že v súčasnej klinickej praxi sa v 1. línii liečby používa monoterapia IBR, fixná terapia VEN + OBI a chemoimunoterapia: režimy CLBO, FCR a BR. Odborník uvádza ako štandardné postupy odporúčania Lymfómovej skupiny Slovenska (LySK), ktoré sú však staršie a vyžadujú aktualizáciu. Ako následnú líniu liečby po kombinácii IBR + VEN uvádza liečbu IBR, kombináciou venetoklaxu s rituximabom (VR), prípadne idelalisib.

Klinický odborník B uviedol, že v 1. línii voľba liečby v súčasnosti závisí hlavne od genetiky (del17p/ mut TP53, mutačného stavu IgHV) a výkonnosti pacienta. Používané sú IBR a ABR, ktoré sú preferované pri del 17p/TP53 mutáciách, ale sú podľa odborníka účinné vo všetkých podskupinách. Tiež je používaná liečba kombináciou VEN + OBI, ktorá sa preferuje vo všetkých podskupinách okrem pacientov s del 17p/TP53 mutáciou. Ako ďalšiu možnosť liečby uviedol chemoimunoterapeutické režimy – FCR a BR, ktoré sú preferované pri mutovanom IGHV, pričom FCR je indikovaný pre skupinu fit a BR pre skupinu unfit pacientov. Odborník uviedol, že štandardné národné postupy sú v súčasnosti neaktualizované, odkazuje na odporúčania LySK. Špecialisti sa v liečbe riadia podľa zahraničných odporúčaní ESMO alebo NCCN, podľa aktuálnosti (v čase hodnotenia boli aktuálnejšie odporúčania NCCN).

Pri relapse ochorenia je podľa odborníka kľúčový čas relapsu (do 3 rokov od ukončenia liečby je včasný relaps, inak neskorý relaps), refrakteritu na liečbu odborník definuje ako žiadnu odpoveď na liečbu alebo relaps do 6 mesiacov od ukončenia 1. línii liečby. Klinický odborník upozorňuje na problém nesprávneho nastavenia hranice relapsu na 18 mesiacov, ktorá je uvedená v indikačnom obmedzení IBR pri liečbe pacientov s relapsom alebo refraktérnou CLL. Pacienti sú z tohto dôvodu zbytočne liečení chemoimunoterapiou, ktorá už podľa odborníka nemá významný efekt a sú tiež vystavení nadmernej toxicite. Ako režimy používané v pri relapse ochorenia uvádza odborník kontinuálnu liečbu IBR, VEN, alebo fixný režim venetoklax + rituximab. Opätovná liečba kombináciou BR je možná pri veľmi neskorom relapse a FCR je považovaný odborníkom za nevhodný režim pri relapse ochorenia pre jeho toxicitu a prípadne aj predchádzajúce podanie.

Pacientska organizácia LyL uviedla, že pacient chodí na vyšetrenia a kontrolu k hematológovi raz za 1-2 kvartály, pričom podstupuje odber krvi, kontrolu slizníc, dýchania, USG brucha (1x ročne), elektrokardiografiu (EKG), genetické vyšetrenie 1x ročne. U pneumológa prebieha röntgenové (RTG) vyšetrenie pľúc. Pacienti navštevujú aj rôznych ďalších špecialistov (najčastejšie endokrinológ, ORL, neurológ, kardiológ, reumatológ a i.). Podľa LyL pacienti kvôli ochoreniu najčastejšie užívajú lieky na nevoľnosť, nechutenstvo, únavu a bolesť hlavy. LyL uvádza skúsenosť pacienta s režimom FCR, kde sa počas liečby u pacienta rozvinula alergická reakcia na rituximab, pacient popisoval nežiaduce účinky ako horúčka, bolesti žalúdka, zápcha, únava, bolesť hlavy, nechutenstvo, nevoľnosť a infekcie.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
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, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Ibrutinib (IBR)

Ibrutinib pôsobí ireverzibilnou inhibíciou enzýmu Brutonova tyrozínkináza (BTK), ktorý podporuje prežívanie B-lymfocytov a ich migráciu do orgánov, v ktorých sa tieto bunky normálne delia. Zablokovaním enzýmu BTK má ibrutinib znižovať prežitie, proliferáciu a migráciu malígnych B-lymfocytov, čím odďaľuje progresiu ochorenia [3, 7].

Na Slovensku DR požaduje rozšírenie indikačného obmedzenia ibrutinibu pre balenia 280 mg a 420 mg filmom obalených tabliet určených na perorálne podanie. Rozšírenie indikácie sa týka užívania ibrutinibu v kombinácii s venetoklaxom u dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou CLL. Odporúčaná dávka ibrutinibu je 420 mg jedenkrát denne. V kombinácii s venetoklaxom na liečbu CLL sa má ibrutinib podávať najskôr v monoterapii počas 3 cyklov (1 cyklus = 28 dní), po ktorých nasleduje 12 cyklov podávania spolu s venetoklaxom [8].

Venetoklax (VEN)

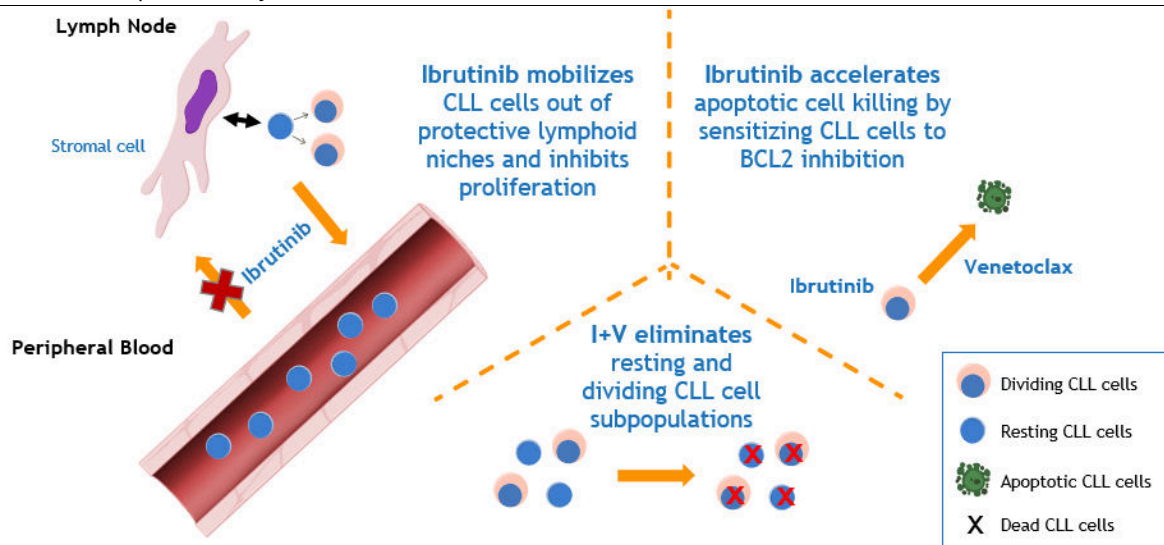
Venetoklax sa selektívne viaže na antiapoptický proteín nazývaný Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), ktorý sa nachádza vo vysokom množstve v malígnych leukemických bunkách. Bcl-2 pomáha týmto bunkám dlhšie prežiť v tele a je spájaný s rezistenciou voči chemoterapeutikám. Venetoklax svojou väzbou na Bcl-2 inhibuje jeho účinok, čo má spôsobiť smrť malígnych buniek (cytotoxická aktivita) a spomalenie progresie ochorenia [9, 10].

Dávkovanie venetoklaxu nasleduje schému titrácie dávky kvôli postupnému znižovaniu nádorovej záťaže a znižovaniu rizika syndrómu z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS). Začiatková dávka je 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní. Dávka sa postupne zvyšuje v priebehu 5 týždňov, až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg [10].

Vzhľadom na odlišný mechanizmus účinku IBR (inhibícia BTK) a VEN (inhibícia Bcl-2) kombinácia týchto liečiv má vykazovať komplementárny, synergický účinok, keďže sa zameriavajú na neprekrývajúce sa dráhy:

- IBR má zvyšovať citlivosť leukemických buniek k inhibícii Bcl-2, čím sa má účinnejšie dosahovať smrť malígnych buniek.
- Kombinácia IBR + VEN má pôsobiť na redukciu CLL buniek na viacerých miestach – v periférnej krvi, kostnej dreni a lymfatických uzlinách. IBR z lymfatických uzlín má vytláčať CLL bunky do periférnej krvi (kde majú byť viac citlivé voči apoptóze indukovanej venetoklaxom) a má zabrániť ich návratu (Obrázok 4).
- Kombinované podávanie IBR + VEN má redukovať nádorovú záťaž, čím sa má znížiť riziko rozvoja TLS spojeného s liečbou VEN. Tým sa má znížiť aj riziko potreby hospitalizácie a intenzívneho monitorovania pacientov.

Obrázok 4: Komplementárny mechanizmus účinku ibrutinibu v kombinácii s venetoklaxom



Zdroj: [3]

3.2.2. Registrácia technológie (A0020)

Liek Imbruvica (ibrutinib) bol autorizovaný na použitie v EÚ 10/2014 [7]. Pôvodne bol indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CLL po predchádzajúcej liečbe alebo v 1. línii liečby v prípade prítomnosti del 17p/TP53 mutácie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu a na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (Mantle cell lymphoma, MCL) [11]. Postupne bola indikácia rozširovaná¹⁰:

- v 05/2015 pridaná liečba dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM);
- v 04/2016 pridaná liečba dospelých pacientov s predtým neliečenou CLL;
- v 07/2016 rozšírenie indikácie na použitie v kombinácii s bendamustínom a rituximabom u pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň 1 predchádzajúcu terapiu;
- 06/2019 pridanie liečby pacientov s WM v kombinácii s rituximabom
- 06/2019 pridanie kombinácie s obinutuzumabom na liečbu predtým neliečených pacientov s CLL
- 07/202 pridanie kombinácie s rituximabom na liečbu predtým neliečených pacientov s CLL
- 06/2022 pridanie kombinácie s venetoklaxom na liečbu predtým neliečených pacientov s CLL [12].

Uvedené indikácie boli registrované pre perorálnu formu podania (tablety alebo kapsule) v sile 140, 280, 420 a 560 mg ibrutinibu [8].

Liek Imbruvica nemá v súčasnosti platnú orphan dezignáciu. Imbruvica mala pre CLL orphan dezignáciu od 04/2012, bola však stiahnutá z registra orphan liekov v októbri 2021 na žiadosť DR [13].

Aktuálne znenie indikácie lieku Imbruvica podľa Európskej liekovej agentúry (European medicines agency, EMA):

1. V monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL.
2. V monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom alebo venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou CLL.
3. V monoterapii alebo v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
4. v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s WM, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu. Imbruvica v kombinácii s rituximabom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s WM [8].

¹⁰ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [3]

Predmetom tohto hodnotenia je:

- rozšírenie indikačného obmedzenia ibrutinibu 280 mg a 420 mg o úhradu v kombinácii s venetoklaxom u pacientov s doposiaľ neliečenou CLL;
- zrušenie indikačných centier.

Zrušenie indikačných centier DR zdôvodňuje bezpečnosťou liečby a pacientami preferované plne perorálne podávanie kombinovanej liečby s fixnou dĺžkou trvania. Navrhované je podľa DR v súlade so zaradením iného originálneho liečiva v liečbe CLL bez centier (akalabrutinib, ID konania 21204 [14]) ako aj s odporúčaním odborníka na rozšírenie alebo zrušenie centier vyjadreným v odbornom stanovisku člena kategorizačnej komisie pre hradenie inej kombinácie liečiv (venetoklax v kombinácii s obinutuzumabom, ID konania 22010 a 22011 [15]) u rovnakej skupiny pacientov s CLL.

DR navrhuje nasledovné znenie indikačného obmedzenia (pridaný text je vyznačený **boldom**):

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov

a) s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), vo výkonnostnom stave ECOG 0-2, s absolútnym počtom neutrofilov $\geq 0,75 \times 10^9/l$ a s počtom krvných doštičiek $\geq 30 \times 10^9/l$

1. ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo
2. u pacientov s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p,

b) v monoterapii s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL),

c) v kombinácii s venetoklaxom s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL),

d) v monoterapii s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL),

e) v monoterapii s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), HEM (hematológ).

3.2.4. Komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory pre hodnotenie považujeme:

Ibrutinib (IBR)

DR uvádza, že v slovenskej praxi má najväčšie zastúpenie kontinuálna monoterapia IBR u všetkých pacientov bez ohľadu na prítomnosť genetických abnormalít (Tabuľka 4), ktorá je odporúčaná aj v postupoch ESMO a NCCN (viď časť 3.1.2), kontinuálna liečba IBR je uvedená ako komparátor aj oslovenými klinickými odborníkmi. Viac informácií o IBR je popísaných v časti 3.2.1. Odporúčaná denná dávka v monoterapii je 420 mg, liečba je užívaná do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity [8].

Režim fludarabín + cyklofosfamid + rituximab (FCR)

Podľa DR má režim FCR vyššie zastúpenie (36%) u fit pacientov bez prítomnej del 17p/TP53 mutácie. Kombinácia je odporúčaná v postupoch ESMO v tejto skupine pacientov, spomínaná je aj v odporúčaní NCCN (viď časť 3.1.2). Používaný je v klinickej praxi aj podľa oslovených klinických odborníkov. DR predpokladá 6 cyklov liečby FCR s dĺžkou jedného cyklu 28 dní.

Fludarabín (F) patrí medzi cytostatiká, ide o purínový analóg, ktorý inhibíciou DNA syntézy potláča rast malígnych buniek. Na Slovensku je kategorizovaný v perorálnej (p.o.) a intravenózne (i.v.) forme [18]. Dávka závisí od povrchu tela. Odporúčaná denná dávka je 40 mg/m² pri p.o. podaní a 25 mg/m² pri i.v. ceste podania, podávané počas 5 po sebe nasledujúcich dní (= 1 cyklus) každých 28 dní [16, 17].

Cyklofosfamid (C) pôsobí ako alkylačné činidlo s cytotoxickým a imunosupresívnym účinkom, v tele sa aktivuje pomocou pečenejých mikrozomálnych enzýmov. Možné je v závislosti od liekovej formy intravenózne a perorálne podanie (tablety). Intravenózna forma C je na Slovensku kategorizovaná [18], perorálna forma je hradená nad rámec kategorizácie všetkými zdravotnými poisťovňami [19, 20, 21]. Dávkovanie je individuálne pre každého pacienta. Odporúčané dávkovanie SPC popisuje iba v monoterapii, pri kombinovanej liečbe s inými cytostatikami môže byť potrebné zníženie dávky [22, 23]. DR predpokladá perorálne podanie cyklofosfamidu v dávke 150 mg/m² počas 5 po sebe nasledujúcich dní každých 28 dní [3].

Rituximab (R) je monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na transmembránový antigén C20 nachádzajúci sa na B-lymfocytoch, čím dochádza k smrti týchto buniek. Rituximab je na liečbu CLL kategorizovaný na liečbu predtým neliečenej CLL v kombinácii s chemoterapiou [24], podávaný je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka rituximabu v kombinácii s chemoterapiou je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podá v 0. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje dávka 500 mg/m² podaných v 1. deň každého ďalšieho cyklu (celkovo 6 cyklov) [25]. DR predpokladá dávkovanie v súlade so SPC.

Režim bendamustín + rituximab (BR)

DR uvádza značné zastúpenie režimu BR v klinickej praxi hlavne u pacientov bez prítomnej del 17p/mutácie TP53 (16 a 37% pacientov, Tabuľka 4). Kombinácia týchto liečiv je v postupoch ESMO odporúčaná ako alternatíva u pacientov nad 65 rokov a je tiež odporúčaná NCCN u pacientov bez del 17p/mutácie TP53 (viď časť 3.1.2). Klinickí odborníci ho tiež uviedli ako komparátor používaný v klinickej praxi.

Bendamustín (B) je antineoplastikum, ktorého protinádorový účinok je založený na DNA alkylácii, čo narúša syntézu a opravu DNA. Bendamustín je podávaný vo forme i.v. infúzie, ktorá je na Slovensku kategorizovaná [18], v prvej línii CLLsa používa v prípade, ak nie je indikovaná kombinovaná chemoterapia fludarabínom. SPC odporúča dávkovanie iba pre monoterapiu CLL (100 mg/m²) [26]. DR predpokladá i.v. podanie bendamustínu v dávke 90 mg/m² v dňoch 1 a 2, každé 4 týždne (28 dní) v celkovo 6 cykloch.

Rituximab je popísaný vyššie pri režime FCR.

Akalabrutinib (ABR)

DR uvádza ako komparátora aj akalabrutinib v monoterapii, ktorý bol nedávno zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečenou CLL a komorbiditou nevhodných na liečbu plnými dávkami fludarabínu [24]. ABR je odporúčaný v postupoch ESMO aj NCCN v 1. línii liečby CLL (viď časť 3.1.2). Klinický odborník B ho tiež uvádza ako komparátor.

ABR je selektívny inhibítor BTK, pôsobí podobne ako IBR ireverzibilnou inaktíváciou BTK. Podávaný je perorálne vo forme kapsúl. Odporúčaná dávka je 100 mg ABR dvakrát denne (zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg), liečba je užívaná do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity [27].

Venetoklax + obinutuzumab (VEN + OBI)

NIHO považuje za relevantný komparátor aj kombináciu VEN + OBI, v súlade s odporúčaniami ESMO a NCCN (viď časť 3.1.2). Táto kombinácia je od 02/2023 na Slovensku kategorizovaná na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečenou CLL [24]. Prieskum DR je zo skoršieho dátumu a túto kombináciu neuvádza. Predpokladáme vzostupné použitie tejto kombinácie v klinickej praxi. Klinickí odborníci kombináciu VEN + OBI uvádzajú ako vhodný komparátor. DR v odpovedi na výzvu č.1 doplnil požadované klinické a farmako-ekonomické údaje pre kombináciu VEN + OBI.

VEN je bližšie popísaný v časti 3.2.1. VEN sa v tejto kombinácii podáva celkovo 12 cyklov, pričom každý cyklus má 28 dní: 6 cyklov v kombinácii s OBI a následne 6 cyklov VEN samostatne. Titrácia dávky VEN prebieha 5 týždňov od 22. dňa 1. cyklu až do 28. dňa 2. cyklu. Po ukončení schémy titrácie dávky je odporúčaná dávka VEN 400 mg jedenkrát denne od 1. dňa 3. cyklu OBI až do posledného dňa 12. cyklu [10].

Obinutuzumab (OBI) je rekombinantná monoklonálna humanizovaná anti-CD20 protilátka. Naviazaním sa na CD20 na B-lymfocytoch OBI spôsobuje ich smrť [28]. OBI je podávaný ako i.v. infúzia. Odporúčané dávkovanie v kombinácii s venetoklaxom je 100 mg v 1. deň prvého cyklu, následná dávka 900 mg sa môže podať v 1. alebo 2. deň. V 8. a 15. deň 1. cyklu a potom v 1. deň každého ďalšieho 28-dňového cyklu – spolu 6 cyklov - sa podáva dávka 1000 mg [10].

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie:

- Obinutuzumab + chlorambucil (CLBO), kombinácia má podľa údajov poskytnutých DR nízke zastúpenie v klinickej praxi v 1. línii liečby (4%, Tabuľka 4). Obinutuzumab má tiež nízku spotrebu v diagnóze CLL podľa posledných dostupných údajov (2021) z účtu poistenca zverejňovaných na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) [29]. Klinický odborník B CLBO neuvádza ako komparátora. Predpokladáme nízke použitie režimu CLBO v klinickej praxi.
- Venetoklax (monoterapia), ktorý má nízke zastúpenie v klinickej praxi v 1. línii liečby (3%, Tabuľka 4), nie je v monoterapii odporúčaný NCCN a neuvádzajú ho ani klinickí odborníci ako liečbu v 1. línii;

- Chlorambucil + rituximab, kombinácia má nízke zastúpenie v klinickej praxi v 1. línii liečby (3%, Tabuľka 4), klinickí odborníci ho neuvádzajú ako liečbu používanú v klinickej praxi;
- Alemtuzumab, ktorý nemá v EÚ schválenú indikáciu na liečbu CLL [30];
- Idelalisib + rituximab (IDE + R) – IDE nie je na Slovensku kategorizovaný [18] a nemá úradne určenú cenu [31]. Idelalisib má tiež nízku spotrebu v diagnóze CLL podľa posledných dostupných údajov z účtu poistenca zverejňovaných na stránke NCZI [29]. Navyše, DR ani oslovení odborníci ho neuvádzajú ako liečivo používané v klinickej praxi v 1. línii liečby. Predpokladáme, že IDE sa v klinickej praxi v 1. línii liečby nepoužíva, alebo využíva minimálne.
- Zanubrutinib (ZBR), ktorý nie je na Slovensku kategorizovaný [18] a nemá úradne určenú cenu [31]. DR ani klinickí odborníci ho neuvádzajú ako komparátor. Predpokladáme, že ZBR sa v klinickej praxi nepoužíva, prípadne využíva minimálne.
- Ibrutinib + rituximab (IBR + R) – kombinovaná liečba nie je hrazená podľa indikačných obmedzení IBR a R [24]. DR ani klinickí odborníci ju neuvádzajú, predpokladáme minimálne zastúpenie v klinickej praxi v 1. línii liečby.
- Ibrutinib + obinutuzumab (IBR + OBI) - kombinácia nie je hrazená podľa indikačných obmedzení IBR a OBI [24]. DR ani oslovení klinickí odborníci ju tiež neuvádzajú, predpokladáme minimálne/žiadne zastúpenie v klinickej praxi v 1. línii liečby.
- Vysokodávkový metyprednizolón + rituximab (HDMP + R) – kombinácia je uvedená iba v odporúčaniach NCCN, v odporúčaniach ESMO nie je uvedená (viď časť 3.1.2). DR ani odborníci ju neuvádzajú ako komparátora. Predpokladáme, že sa v klinickej praxi nepoužíva, alebo využíva minimálne.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti rozšírenia indikačného obmedzenia DR v kombinácii IBR + VEN navrhuje úhradu lieku Imbruvica 420 mg p.o. balenie (30 tabliet) vo výške 5 739,07 eur [3], v súlade s úhradou v ZKL k 03/2023 [18]. DR žiada o rozšírenie indikácie aj pre 280 mg balenie, ale navrhovanú úhradu neuvádza. Úhrada pre 280 mg balenie lieku Imbruvica je podľa ZKL je 3829,50 eur. Úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta.

Na Slovensku je aktuálne hrazené 420 mg a 280 mg balenie lieku Imbruvica (30 tbl) na použitie v monoterapii v 1. línii liečby a u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL. Presné znenie indikácie podľa platného indikačného obmedzenia uvádzame nižšie [24]:

Hrazená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov:

- a) s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), vo výkonnostnom stave ECOG 0-2, s absolútnym počtom neutrofilov $\geq 0,75 \times 10^9/l$ a s počtom krvných doštičiek $\geq 30 \times 10^9/l$
 1. ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo
 2. u pacientov s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p,
- b) v monoterapii s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).

DR vo farmako-ekonomickom modelovaní používa pre monoterapiu IBR individuálne úhrady lieku Imbruvica, ktoré vyplývajú zo zmlúv o podmienkach úhrady lieku zdravotnou poisťovňou (tzv. Managed entry agreement, MEA) uzatvorené medzi DR a zdravotnými poisťovňami. DR uvádza váženú priemernú úhradu na základe týchto zmlúv pre monoterapiu IBR 420 mg vo výške ■■■ eur. Pre kombináciu IBR + VEN DR využíva DR vo farmako-ekonomickej analýze úhradu lieku Imbruvica 420 mg (30 tbl) podľa ZKL, t.j. 5 739,07 eur [3].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike (ČR):

- NICE v čase hodnotenia NIHO nepublikoval hodnotenie IBR v kombinácii s VEN, proces hodnotenia NICE v tomto čase stále prebiehal. Odporúčanie NICE vrátane informácií o úhrade pre túto kombináciu a indikáciu teda nie sú v čase hodnotenia NIHO dostupné [32].
- Český SÚKL neuvádza údaje o cene a úhrade lieku Imbruvica. Ako dôvod uvádza, že u liekov, ktoré nie sú hrazené zo zdravotného poistenia pri poskytovaní ambulantnej zdravotnej starostlivosti, nie je cena regulovaná [33].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos ibrutinibu v kombinácii IBR + VEN na základe výsledkov klinických štúdií CAPTIVATE (bez komparátora) a klinickej štúdie GLOW (porovnanie voči kombinovanej liečbe chlorambucil + obinutuzumab). DR na základe týchto štúdií popisuje prínos hlavne vo vysokej miere odpovede (ukazovatele ORR, CR, CRi), v jej pretrvaní (DOR), dlhodobom trvaní remisie a klinicky významnom prežívaní bez progresie (PFS). Jednotlivé cieľové

ukazovatele klinických štúdií sú bližšie popísané v časti 4.2.1. DR uvádza aj prínos pre pacientov z hľadiska fixnej dĺžky užívania perorálnej kombinovanej liečby pre širokú populáciu pacientov v 1. línii liečby (bez ohľadu na vek, komorbidity, prítomnosť genetických a chromozomálnych abnormalít). DR predpokladá pri kombinovanej liečbe IBR + VEN významnú redukciu rizika nádorovej záťaže a tým významné zníženie rizika rozvoja TLS a potreby hospitalizácie [3].

DR predpokladá prínos voči jednotlivým komparátorom na základe nepriamych porovnaní (viac informácií v časti 4.2).

Klinický odborník A považuje za relevantné klinické ukazovatele PFS, OS, CR, mieru MRD negativity a bezpečnosť. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu považuje predĺženie PFS a zvýšenie miery CR/MRD negativity. Očakáva, že kombinácia IBR + VEN má významný klinický prínos v porovnaní so štandardnou liečbou, hlavne v zmysle konceptu fixnej, časovo ohraničenej liečby. Predpokladá na základe výsledkov klinických štúdií vysokú mieru liečebných odpovedí a efekt naprieč rizikovými skupinami pacientov.

Klinický odborník B považuje za relevantné všetky klinické ukazovatele - CR, CRi, ORR, OS, PFS, DFS ako aj kvalitu života (ukazovatele bližšie popísané v časti 4.2.1). Z klinického hľadiska považuje v prípade fixnej liečby IBR + VEN za signifikantný prínos, ak je efekt porovnateľný alebo lepší ako kontinuálna liečba BTK inhibítormi (IBR, ABR) alebo ako liečba fixnou kombináciou VEN + OBI. Predpokladá nižšiu toxicitu IBR + VEN v porovnaní s kontinuálnymi režimami (IBR, ABR). Ďalšou pridanou hodnotou je podľa odborníka úspora nákladov. Klinický odborník B teda predpokladá voči štandardnej liečbe CLL zlepšenie účinnosti, vysoký efekt liečby vo všetkých podskupinách, zníženie toxicity (menej infekcií, KVS toxicity a potenciálne menej indukovaných malignít) a zlepšenie kvality života pacientov s menšou frekvenciou návštev u lekára.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Kombinácia IBR + VEN preukázala na základe výsledkov klinickej štúdie GLOW štatisticky a klinicky významné prínosy voči liečbe CLBO u pacientov s predtým neliečenou CLL, ktorí boli starší a/alebo mali prítomné komorbidity (unfit populácia). Pacienti na liečbe IBR + VEN dosiahli lepšie výsledky z hľadiska mortality a morbidity. Pozorované bolo **štatisticky významné predĺženie celkového prežívania (OS)** ($HR = 0,487$; 95% CI 0,26-0,91; $p=0,0205$) ako aj **predĺženie prežívania bez progresie (PFS)** so 79% znížením rizika voči liečbe CLBO ($PFS\ HR = 0,21$; 95% CI, 0,14-0,33; $p < 0,0001$). Podľa najnovšej analýzy štúdie GLOW pri mediáne sledovania 46 mesiacov bola odhadovaná miera 3,5 ročného OS pre IBR + VEN [] oproti [] v ramene CLBO. Odhadovaná miera 42-mesačného PFS bola na základe najnovšej analýzy (medián sledovania 46 mesiacov) 74,6% pre IBR + VEN a 24,8% pre CLBO. Medián PFS nebol dosiahnutý v ramene IBR + VEN, pričom v ramene CLBO bol medián PFS [], dáta o PFS IBR + VEN sú ešte značné nezrelé. Prínos v PFS bol pozorovaný bez ohľadu na stav MRD a mutačný status IGHV.

V štúdiu CAPTIVATE bola sledovaná populácia mladších, fit pacientov, ktorí podstúpili kombinovanú liečbu IBR + VEN a mohli mať aj rizikovú cytogenetiku. Za relevantné pre toto hodnotenie považujeme výsledky v kohorte FD na základe hodnotenia validity klinickej štúdie CAPTIVATE (viď časť 4.4.2). Kohorta FD neposkytuje komparatívne výsledky, obsahuje iba jedno rameno (IBR + VEN). U pacientov v kohorte FD bola pozorovaná relatívne vysoká miera kompletnej odpovede (58,5 a 58,8% v závislosti od cytogenetiky). Miera 4-ročného PFS bola v kohorte FD [] a miera 4-ročného OS sa pohybovala na úrovni [] (analýza pri mediáne sledovania [] mesiaca).

Keďže priame porovnanie s identifikovanými komparátormi nebolo dostupné, bola klinická účinnosť VEN + IBR v porovnaní s relevantnými komparátormi reportovaná na základe predložených nepriamych porovnaní (PSW a MAIC), pričom výsledky sumarizujeme nasledovne:

- **IBR + VEN dosiahol v PSW porovnaní s liečbou IBR podobné výsledky OS a PFS**, v oboch porovnávaných skupinách bolo pozorovaných málo udalostí a HR nebolo reportované. Keďže PSW porovnanie nepreukázalo rozdiel v PFS medzi IBR a IBR + VEN, DR pre účely farmako-ekonomického modelovania predpokladá pre liečbu IBR rovnakú účinnosť z hľadiska PFS ako pre režim IBR + VEN. Tento predpoklad pre účely farmako-ekonomického modelovania prínosov akceptujeme, je však neistý z dôvodu, že predmetné štúdie neboli dizajnované na preukázanie ekvivalencie.
- Voči liečbe FCR preukázala liečba IBR + VEN štatisticky významný prínos v predĺžení OS aj PFS.

- **Liečba IBR + VEN dosiahla v PSW porovnaní s komparátorom BR podobné výsledky v ukazovateli OS**, v oboch skupinách bola pozorovaná nízka miera udalostí. **IBR + VEN preukázal v porovnaní s BR štatisticky významné zlepšenie PFS.**
- **IBR + VEN vykazoval na základe MAIC prínos v predĺžení OS oproti liečbe ABR** v základnom scenári, výsledky sú štatisticky významné v prípade úpravy základných 4 charakteristík (OS HR = ■■■). V analýze senzitivity bolo hazard ratio reportované v závislosti od času, pričom štatisticky významné predĺženie OS v prospech IBR + VEN bolo pozorované v čase >15,5 mesiaca. Do 15,5 mesiaca bolo reportované zhoršenie OS pre IBR + VEN, výsledky sú však neisté vzhľadom na široké intervaly spoľahlivosti. **PFS HR bolo v základnom scenári v prospech IBR + VEN, rozdiely však neboli štatisticky významné.** Výsledky analýzy senzitivity indikujú pre liečbu IBR + VEN zhoršenie PFS do 12 mesiacov a po 12 mesiacoch zlepšenie PFS, rozdiely tiež neboli štatisticky významné. Vzhľadom na skutočnosť, že MAIC nepreukázalo štatisticky významný rozdiel PFS medzi IBR + VEN a ABR, DR pre účely farmako-ekonomického modelovania predpokladá rovnakú účinnosť (PFS) ABR ako v prípade režimu IBR + VEN (t. j. HR=1). Tento predpoklad pre účely farmako-ekonomického modelovania prínosov vzhľadom na výsledky MAIC akceptujeme, je však neistý z dôvodu, že predmetné štúdie neboli dizajnované na preukázanie ekvivalencie.
- Na základe MAIC poukázal **IBR + VEN na zlepšenie OS oproti liečbe VEN+ OBI v základnom scenári, rozdiely ale neboli štatisticky významné.** Analýza senzitivity vykazuje pre liečbu IBR + VEN zhoršenie OS do 15,5 mesiaca a zlepšenie OS po 15,5 mesiaci, štatistická významnosť však nebola preukázaná. **IBR + VEN preukázal štatisticky významné zlepšenie PFS** (PFS HR = ■■■) oproti liečbe VEN+ OBI v základnom scenári po úprave charakteristík. Analýza senzitivity poukazuje na lepšie PFS v skupine VEN + OBI voči IBR + VEN počas prvých 12 mesiacov, bez štatistickej významnosti. Po 12 mesiacoch preukazujú výsledky analýzy senzitivity štatisticky významné zlepšenie PFS v prospech IBR + VEN.

Predložené nepriame porovnania považujeme z hľadiska metodiky za celkovo dostačujúce na preukázanie klinického prínosu kombinácie IBR + VEN voči relevantným komparátorom, sú však spojené s výraznou neistotou, ktorá vyplýva z jednotlivých limitácií bližšie popísaných v časti 4.4.2. V prípade porovnania s komparátormi IBR a VEN + OBI akceptujeme extrapoláciu efektu na fit populáciu pacientov, aj keď komparatívne údaje o účinnosti sú dostupné iba pre unfit populáciu. **Prínos vo fit populácii je preto spojený s neistotou a jeho veľkosť nie je možné určiť vzhľadom na chýbajúce komparatívne údaje.**

Kvalita života pri liečbe IBR + VEN bola hodnotená v štúdií GLOW v porovnaní s CLBO pomocou dotazníkov EQ-5D-5L a EORTC-QLQ-C30 a FACIT-Fatigue. Výsledky dotazníkov naznačujú kratší čas do zhoršenia kvality života v prípade kombinácie IBR + VEN v porovnaní s CLBO.

Bezpečnostné výsledky kombinácie IBR + VEN zo štúdie GLOW sú v súlade so známym bezpečnostným profilom IBR a VEN (bez nových bezpečnostných signálov), bezpečnostné výsledky štúdie CAPTIVATE sú podobné výsledkom GLOW. TLS sa v prípade kombinovanej liečby IBR + VEN v štúdiách nevyskytol. Nepriame porovnanie bezpečnosti IBR + VEN voči komparátorom z hľadiska nežiaducich udalostí bolo dostupné iba voči režimu FCR, výsledky naznačujú nižšiu celkovú mieru nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4 na liečbe IBR + VEN voči FCR. Fixná dĺžka podávania kombinácie IBR + VEN predpokladá podľa klinického odborníka B zníženie toxicity v porovnaní s kontinuálnou liečbou inhibítormi BTK. Bezpečnostné porovnanie týchto intervencií však nebolo DR predložené.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (Overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie (štúdia GLOW)/od podania skúmanej liečby (štúdia CAPTIVATE) po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

DFS (Disease free survival) je prežívanie bez ochorenia u pacientov s potvrdenou negativitou MRD, definované ako čas od randomizácie po MRD-pozitívny relaps, progresiu ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny.

PFS (Progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od randomizácie (štúdia GLOW)/od podania skúmanej liečby (štúdia CAPTIVATE) po progresiu ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny. Progresia ochorenia (Progressed disease, PD) je definovaná pomocou IWCLL 2008 kritérií (International Working Group on CLL, Medzinárodná pracovná skupina pre CLL) [34].

Miera kompletnej odpovede (CR/CRi), ktorá je definovaná ako percento pacientov, ktorí dosiahli kompletnú odpoveď (Complete response, CR) alebo kompletnú odpoveď s neúplnou obnovou krvotvorby (Complete response with incomplete blood count recovery, CRi), hodnotené podľa IWCLL 2008 kritérií [34].

Miera MRD negativity, ktorá je definovaná ako % pacientov, ktorí dosiahnu MRD negativitu v periférnej krvi alebo kostnej dreni a zároveň dosiahnu potvrdenú klinickú odpoveď (aspoň čiastočnú) podľa IWCLL2008 kritérií.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez dotazníky EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue a EQ-5D-5L.

EORTC QLQ-C30 je dotazník vytvorený za účelom zhodnotenia kvality života pacientov s nádorovým ochorením, ich fyzických, psychologických a sociálnych funkcií. Dotazník obsahuje 30 otázok [35].

FACIT-Fatigue je 13 položkový dotazník, ktorý hodnotí únavu a jej dopad na funkciu a denné činnosti [36].

Všeobecná kvalita života bola meraná pomocou **EQ-5D-5L dotazníka**, ktorý meria 5 dimenzií kvality života pacienta (pohyblivosť, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie, úzkosť/depresia) v piatich rôznych úrovniach závažnosti (žiadne, mierne, menej vážne, vážne, extrémne problémy). Dotazník vypracovala skupina EuroQoL [37].

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Vyhľadávanie v medicínskych databázach bolo založené na kritériách definovaných v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie s publikovanými výsledkami u dospelých pacientov s CLL, u ktorých bola podávaná kombinácia IBR + VEN, prípadne niektorí z komparátorov. Bolo nájdených 6 klinických štúdií, z ktorých boli 4 vylúčené, pretože sa zaoberali buď liečbou relaps/refraktérnych pacientov (2. a neskoršia línia liečby) alebo nesledovali primárne účinnostné ukazovatele. Identifikované boli teda na základe definovaných kritérií dve relevantné klinické skúšania – štúdia CAPTIVATE a štúdia GLOW (Tabuľka 5), ktoré aspoň čiastočne splňali kritériá PICO.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť kombinácie IBR + VEN voči komparátorom pomocou viacerých nepriamych porovnaní, ich prehľad je uvedených v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií z databázy ClinicalTrials.gov

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	Ukončenie*
NCT02910583	CAPTIVATE	IBR + VEN	-	323 (159/164)	03/2023
NCT03462719	GLOW	IBR + VEN	CLBO	211 (106/105)	04/2024

* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [38, 39]

Tabuľka 6: Prehľad nepriamych porovnaní predložených v rámci podanej žiadosti

Typ porovnania	Intervencia (štúdia)	Komparátor (štúdia)
Nepriame porovnanie s využitím PSW	IBR + VEN (GLOW)	IBR (ALLIANCE)
Nepriame porovnanie s využitím PSW	IBR + VEN (CAPTIVATE)	FCR (ECOG-1912)
Nepriame porovnanie s využitím PSW	IBR + VEN (GLOW)	BR (ALLIANCE)
MAIC	IBR + VEN (GLOW)	ABR (ELEVATE-TN)
MAIC	IBR + VEN (GLOW)	VEN + OBI (CLL14)

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Popis klinických štúdií CAPTIVATE a GLOW

Základná charakteristika štúdií:

Štúdia CAPTIVATE je multicentrická medzinárodná klinická štúdia fázy 2 s dvoma kohortami (skupinami) pacientov – kohorta FD (z angl. fixed duration) a kohorta MRD.

V nezaslepenej, jednoramennej kohorte FD bola 159 pacientom podávaná perorálna liečba kombináciou IBR + VEN s fixnou dĺžkou trvania, ktorá pozostávala z 3 úvodných cyklov IBR v monoterapii, po ktorých nasledoval IBR v kombinácii s VEN počas 12 cyklov (vrátane 5-týždňovej schémy titrácie dávky VEN), prípadne do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Každý cyklus trval 28 dní, IBR bol podávaný v dávke 420 mg za deň a pri VEN sa začínalo dennou dávkou 20 mg počas 1 týždňa, následne sa dávka postupne zvyšovala na 50 mg, 100 mg a 200 mg denne, a napokon na odporúčanú dennú dávku 400 mg. Po stanovenom fixnom období trvania liečby IBR + VEN (3 + 12 cyklov) pacienti neboli ďalej liečení s výnimkou pacientov s potvrdenou progresiou ochorenia podľa kritérií IWCLL, ktorí mohli pokračovať v kontinuálnej liečbe IBR v monoterapii. Primárnym ukazovateľom bola miera kompletnej odpovede (CR/CRi) podľa IWCLL kritérií [3, 40].

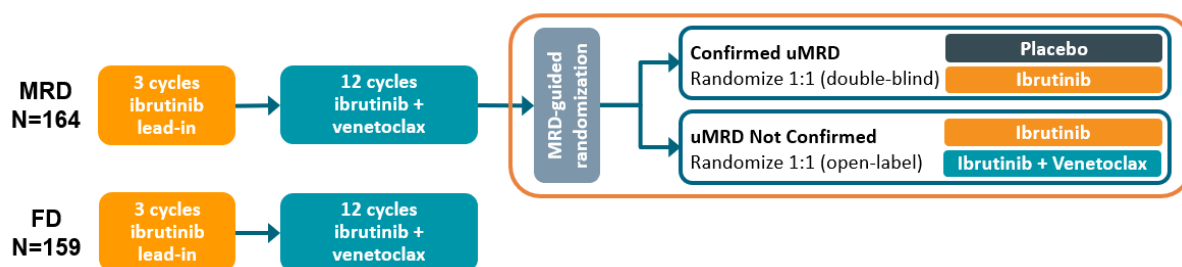
V kohorte MRD bolo 164 pacientov zaradených na liečbu IBR + VEN s fixnou dĺžkou trvania pozostávajúcu z 3 cyklov IBR 420 mg v monoterapii, po ktorých nasledovala liečba IBR + VEN počas 12 cyklov (vrátane 5-týždňovej schémy titrácie dávky VEN). Po tomto fixne stanovenom období trvania kombinovanej liečby (3 + 12 cyklov) pacienti podstúpili ešte jeden ďalší cyklus kombinovanej liečby IBR + VEN a v závislosti od výsledku vyšetrenia MRD pokračovali v následnej liečbe, pričom boli randomizovaní nasledovne:

- Pacienti s potvrdenou nedetekovateľnou minimálnou reziduálnou chorobou (undetectable minimal residual disease, uMRD¹¹) boli randomizovaní v pomere 1:1 na dvojito zaslepenú liečbu IBR (monoterapia) alebo placebo až do potvrdenia MRD relapsu alebo progresie ochorenia.
- Pacienti bez uMRD boli randomizovaní v pomere 1:1 na nezaslepenú liečbu IBR v monoterapii alebo pokračovali v liečbe IBR + VEN (maximálna dĺžka liečby 2 roky pre VEN) a to do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Primárnym ukazovateľom v kohorte MRD bolo 1-ročné DFS v populácii pacientov s potvrdenou uMRD [3, 41].

Dizajn štúdie CAPTIVATE je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 5). Sponzorom štúdie je spoločnosť Pharmacyclics LLC.

Obrázok 5: Dizajn štúdie CAPTIVATE

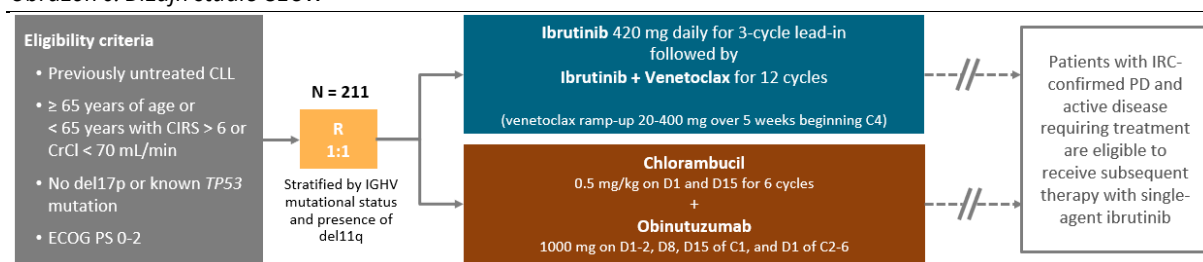


Zdroj: [3]

Štúdia GLOW je randomizované, nezaslepené klinické skúšanie fázy 3 s intervenčným ramenom IBR + VEN a ramenom s komparátorom chlorambucil + obinutuzumab (CLBO). 211 zaradených pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 medzi obe ramená. Pacienti v intervenčnom ramene na kombinovanej liečbe IBR + VEN dostávali najprv 3 cykly monoterapie IBR 420 mg, po ktorých nasledovala liečba IBR + VEN počas 12 cyklov (1 cyklus=28 dní), vrátane titrácie dávky VEN z 20 mg na 400 mg počas 5 týždňov. Pacienti v ramene CLBO dostávali liečbu počas 6 cyklov. Obinutuzumab sa podával intravenózne v dávke 1 000 mg v 1., 8. a 15. deň 1. cyklu. V 2. až 6. cykle sa 1 000 mg obinutuzumabu podávalo v 1. deň cyklu. Chlorambucil sa podával v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti v 1. a 15. deň 1. až 6. cyklu. Pacienti s potvrdenou progresiou ochorenia podľa kritérií IWCLL po ukončení ktoréhokoľvek z režimov s pevne stanoveným trvaním (t.j. v oboch ramenách) mohli byť následne liečení IBR v monoterapii. Primárnym ukazovateľom bolo PFS hodnotené nezávislou komisiou (Independent review committee, IRC) [42]. Dizajn štúdie je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 6). Sponzorom štúdie GLOW je spoločnosť Janssen Research & Development, LLC.

¹¹ Definované ako < 1 CLL bunka na 10 000 leukocytov na základe ≥ 2 vyšetrení s ≥ 3 mesačným odstupom v kostnej dreni aj periférnej krvi

Obrázok 6: Dizajn štúdie GLOW



Zdroj: [3]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie CAPTIVATE boli zaradení pacienti vo veku od 18 do 70 rokov s diagnózou aktívnej CLL spĺňajúcej aspoň 1 kritérium IWCLL pre liečbu. Pacienti museli mať dostatočnú hepatálnu, renálnu a hematologickú funkciu, a museli mať výkonnostný stav 0-2 podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina). Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí podstúpili akúkoľvek predchádzajúcu terapiu CLL a pacienti s rizikom TLS so známou alergiou na inhibítory xantín-oxidázy a/alebo rasburikázu (kvôli profylaktickej liečbe TLS súvisiaceho s VEN). Boli vyradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia, ktoré mohlo významne ovplyvniť výsledky, alebo pacientovu bezpečnosť [43].

Do štúdie GLOW boli zaradení pacienti vo veku 65 rokov a starší alebo pacienti od 18 do 64 rokov, ktorí mali skóre vyššie ako 6 podľa systému CIRS (Cumulative Illness rating scale¹²) a/alebo klírens kreatinínu menej ako 70 ml/min (pri použití Cockcroft-Gault rovnice). Pacienti museli mať diagnózu CLL vyžadujúcu liečbu spĺňajúcu kritériá podľa IWCLL, výkonnostné skóre ≤2 podľa ECOG a dostatočnú orgánovú funkciu. Medzi exklúzne kritériá štúdie patrila prítomnosť del(17p) alebo TP53 mutácie (ak známa), prechádzajúca liečba CLL, poruchy zrážanlivosti krvi, postihnutie CNS a i. Zo štúdie boli tiež vyradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia, ktoré mohlo významne ovplyvniť výsledky, alebo pacientovu bezpečnosť a zotrvanie v štúdiu [44].

Opis populácie zo štúdií.

Medián veku v štúdiu CAPTIVATE bol 60 (33-71) rokov v kohorte FD a 58 rokov (28-69) v kohorte MRD. Zastúpenie mužov bolo 67% (FD) a 63% (MRD). Značná časť pacientov mala vysoko rizikové charakteristiky ochorenia, vrátane del(17p) a/alebo TP53 mutácie (17% v kohorte FD a 20% v kohorte MRD) a nemutovaného IGHV (56% v kohorte FD a 60% v kohorte MRD) [40, 41]. DR popisuje populáciu v štúdiu CAPTIVATE ako relatívne mladších, fit pacientov [3].

Medián veku v štúdiu GLOW bol 71 rokov (47-93), pričom 34,1% pacientov bolo starších ako 75 rokov. Zastúpenie mužov bolo 57,8%. Medián CIRS skóre bol 9 v ramene IBR + VEN a 8 v ramene CLBO, pričom väčšina pacientov mala CIRS skóre viac ako 6 (69,8% a 58,1%). Celkovo 163 pacientov (77%) malo známy IGHV stav, z čoho 66,9% malo nemutovaný IGHV a 33,1% mutovaný IGHV. TP53 mutáciu malo 4,3% pacientov [42]. DR populáciu v štúdiu GLOW považuje za starších a/alebo unfit pacientov s prítomnými komorbiditami [3].

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinických štúdiách CAPTIVATE a GLOW boli vykonávané priebežne. Primárna analýza štúdie CAPTIVATE bola vykonaná pri mediáne sledovania 27,9 mesiaca (kohorta FD) a 31,3 mesiaca (kohorta MRD). Doposiaľ najnovšou analýzou pacientov zaradených do klinickej štúdie CAPTIVATE v kohorte FD je analýza po mediáne dĺžky sledovania ■ mesiaca, ktorej výsledky DR dodal v rámci odpovede na výzvu č. 1. Pristúpili sme k ich začíerneniu, nakoľko tieto výsledky neboli publikované. V kohorte MRD sme identifikovali najnovšie verejne dostupné výsledky z mediánu sledovania 38,2 mesiaca, DR novšie výsledky pre túto kohortu neuvádza.

Primárna analýza štúdie GLOW bola vykonaná pri mediáne sledovania 27,7 mesiaca. Najnovšia analýza pacientov v štúdiu GLOW je z mediánu sledovania 46 mesiacov. V rámci výzvy na opravu č. 1 sme vyzvali DR na doplnenie týchto najnovších výsledkov klinickej štúdie GLOW, ktoré DR doplnil v odpovedi na výzvu č. 1. Pristúpili sme k ich čiastočnému začíerneniu, keďže výsledky neboli zverejnené v plnej miere [45].

Prehľad vykonaných analýz oboch štúdií je uvedený v tabuľkách nižšie (Tabuľka 7, Tabuľka 8).

¹² CIRS je nástroj, ktorý umožňuje hodnotenie záťaže pacientov pridruženými chorobami. CIRS skóre môže byť v rozmedzí 0-56, pričom vyššie skóre indikuje väčšie poškodenie funkcie orgánových systémov.

Tabuľka 7: Časy dátových analýz – štúdia CAPTIVATE

CAPTIVATE – kohorta FD				CAPTIVATE – kohorta MRD	
Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Zdroje		Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát
27,9 mesiaca*	11/2020	[40, 3]	[41, 3]	31,3 mesiaca*	nereportované
38,7 mesiaca	08/2021	[46, 3]	[47, 3]	38,2 mesiaca	Nereportované
■ mesiaca	08/2022	[3]			

*primárna analýza

Tabuľka 8: Časy dátových analýz – štúdia GLOW

GLOW		
Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Zdroje
27,7 mesiaca*	02/2021	[42, 3]
34,1 mesiaca	09/2021	[3]
46 mesiacov	08/2022	[3]

*primárna analýza

Nepriame porovnania [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs IBR

DR predložil neverejné nepriame porovnanie za účelom porovnania účinnosti IBR + VEN voči komparátoru IBR. Porovnanie pripravila spoločnosť Janssen (t. j. DR). Nepriame porovnanie bolo vytvorené metódou váženia na základe propenzného skóre (propensity score weighting, PSW) a využíva individuálne patientske dáta zo štúdie GLOW a zo štúdie ALLIANCE. Štúdia GLOW je popísaná vyššie, použité boli patientske údaje z mediánu sledovania 46 mesiacov. Štúdia ALLIANCE je randomizované klinické skúšanie fázy III porovnávajúce liečbu BR, rituximab + IBR a IBR v monoterapii u pacientov vo veku 65+ s doposiaľ neliečenou CLL, použité boli dáta z mediánu sledovania 38 mesiacov [49]. Populácia zo štúdií vstupujúca do nepriameho porovnania bola upravená podľa inklúzných a exklúzných kritérií oboch štúdií. Pacienti s del(17p) boli z analýzy vylúčení, keďže títo pacienti nemohli byť zaradení do štúdie GLOW. Po aplikovaní exklúzných kritérií bolo do základnej analýzy zahrnutých ■ pacientov pre IBR + VEN (zo 106 v štúdií GLOW) a ■ pacientov pre IBR (zo 182 v štúdií ALLIANCE). Boli vykonané tiež 2 analýzy senzitivity na zohľadnenie vplyvu TP53 mutácie (analýza senzitivity 2, iba pacienti bez TP53 mutácie) a na zohľadnenie niektorých chýbajúcich údajov v štúdií ALLIANCE (analýza senzitivity 1). Analýza porovnáva relevantné ukazovatele PFS, OS, CR. Pacienti s odlišnými charakteristikami boli vybalansovaní pomocou metódy váženia IPTW (Inverse probability for treatment weighting) s použitím priemerného liečebného efektu a to buď v liečenej populácii (ATT), neliečenej (control) populácii (ATC) alebo celkovej populácii (ATO).

IBR + VEN vs FCR

DR predložil neverejné nepriame porovnanie za účelom porovnania účinnosti IBR + VEN voči komparátoru FCR. Porovnanie pripravila spoločnosť Janssen. Nepriame porovnanie bolo vytvorené metódou PSW a využíva individuálne patientske dáta zo štúdie CAPTIVATE (kohorta FD) a zo štúdie ECOG-1912. Štúdia CAPTIVATE (kohorta FD) je popísaná vyššie, použité boli dáta z mediánu sledovania ■ mesiaca (prípadne 38,7 mesiaca, ak neboli dostupné najnovšie údaje pre niektoré ukazovatele). ECOG-1912 je randomizované klinické skúšanie fázy III porovnávajúce kombinovanú liečbu IBR + rituximab s liečbou režimom FCR u mladších (≤ 70 rokov), predtým neliečených pacientov s CLL [48]. Použité boli údaje z mediánu sledovania 48 mesiacov štúdie ECOG-1912. Do analýzy vstupovala populácia pacientov zo štúdií, ktorí boli vhodní na liečbu FCR, nemali del(17p) a dostali aspoň 1 dávku skúmanej liečby. Pacienti s del(17p) boli vylúčení, keďže nie sú vhodní podľa ESMO na liečbu FCR. Do základnej analýzy bolo po aplikovaní týchto kritérií zahrnutých ■ pacientov (z pôvodných 159 v štúdií CAPTIVATE) na liečbe IBR + VEN a ■ pacientov (z pôvodných 175 v štúdií ECOG-1912) na liečbe FCR. Pripravené boli aj 3 analýzy senzitivity:

- v analýze senzitivity 1 boli dodatočne vylúčení pacienti so známou TP53 mutáciou alebo u nich nebol stav mutácie reportovaný;

- v druhej analýze senzitivity boli vylúčení pacienti so známou TP53 mutáciou;
- v analýze senzitivity 3 boli zahrnutí pacienti, u ktorých bolo očakávanie dobrej odpovede na liečbu FCR (bez del(17p), bez TP53, ≤ 65 rokov a s klírensom kreatinínu ≥ 70 ml/min.)

Analýza porovnáva relevantné ukazovatele PFS, OS, CR a obsahuje aj porovnanie bezpečnosti. Rozdielne charakteristiky pacientov v populáciách boli vybalansované pomocou metódy IPTW s použitím priemerného liečebného efektu a to buď v liečenej populácii (ATT), neliečenej (control) populácii (ATC) alebo celkovej populácii (ATO).

IBR + VEN vs BR

DR predložil neverejné nepriame porovnanie za účelom porovnania účinnosti IBR + VEN voči komparátoru BR. Porovnanie pripravila spoločnosť Janssen. Nepriame porovnanie bolo vytvorené metódou PSW a využíva individuálne patientske dáta zo štúdie GLOW a zo štúdie ALLIANCE. Štúdia GLOW je popísaná vyššie, použité boli patientske údaje z mediánu sledovania 46 mesiacov. Štúdia ALLIANCE je randomizované klinické skúšanie fázy III porovnávajúce liečbu BR, rituximab + IBR a IBR v monoterapii u pacientov vo veku 65+ s doposiaľ neliečenou CLL, použité boli dáta z mediánu sledovania 38 mesiacov [49]. Populácia zo štúdií vstupujúca do nepriameho porovnania bola upravená podľa inklúzných a exklúzných kritérií oboch štúdií. Pacienti s del(17p) boli z analýzy vylúčení, keďže nie sú vhodní na liečbu BR podľa ESMO odporúčaní a títo pacienti nemohli byť zaradení do štúdie GLOW. Po aplikovaní exklúzných kritérií bolo do základnej analýzy zahrnutých ■■■ pacientov pre IBR + VEN (zo 106 v štúdiu GLOW) a ■■■ pacientov pre BR (zo 183 v štúdiu ALLIANCE). Boli vykonané tiež 2 analýzy senzitivity na zohľadnenie vplyvu TP53 mutácie (analýza senzitivity 2) a na zohľadnenie niektorých chýbajúcich údajov v štúdiu ALLIANCE (analýza senzitivity 1). Analýza porovnáva relevantné ukazovatele PFS, OS, CR. Pacienti s odlišnými charakteristikami boli vybalansovaní pomocou metódy IPTW s použitím priemerného liečebného efektu a to buď v liečenej populácii (ATT), neliečenej (control) populácii (ATC) alebo celkovej populácii (ATO).

IBR + VEN vs ABR

DR predložil pre porovnanie IBR + VEN voči komparátoru ABR neverejné nepriame porovnanie upravené párovaním (matching-adjusted indirect comparison, MAIC). MAIC pripravila spoločnosť Janssen. MAIC využíva individuálne patientske dáta zo štúdie GLOW a publikované sumárne údaje základných charakteristík pacientov a výsledkov zo štúdie ELEVATE-TN. Štúdia GLOW je popísaná vyššie, použité boli údaje z mediánu sledovania 46 mesiacov. ELEVATE-TN je randomizované, nezaslepené klinické skúšanie fázy III porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť liečby ABR voči CLBO a ABR v kombinácii s OBI voči CLBO u starších CLL pacientov (≥ 65 rokov) a/alebo CLL pacientov vo veku 18-65 rokov s prítomnými komorbiditami podľa CIRS skóre. V porovnaní boli použité údaje z ELEVATE-TN pri mediáne sledovania 46,9 mesiaca [50]. MAIC porovnáva ukazovatele OS a PFS. Patientske dáta zo štúdie GLOW boli upravené podľa inklúzných/exklúzných kritérií štúdie ELEVATE-TN, vylúčenie pacientov však nebolo potrebné na základe týchto kritérií. MAIC využíva štatistické váženie individuálnych patientskych dát zo štúdie GLOW na vyváženie odlišných patientskych charakteristík v populácii komparátora. Analýza nasleduje postup podľa publikácie od Signorovitch et al. (2012) [51] a odporúčania NICE [52]. Úprava charakteristík má za následok zmenšenie vzorky pacientov, čo znižuje spoľahlivosť výsledkov. Z tohto dôvodu boli v prvom prípade upravené iba 4 charakteristiky: vek, výkonnostný stav podľa ECOG, CIRS skóre a stav TP53 mutácie. V druhom prípade plne spárovannej populácie bolo upravených 16 charakteristík (IGHV stav, klírens kreatinínu atď.). Bola tiež vykonaná analýza senzitivity, ktorá reportovala HR závislé od času (tzv. Time-Varying MAIC), pretože v štúdiách neplatila proporčnosť rizík (Proportional Hazard, PH) – v štúdiu GLOW bola PH porušená pre PFS a OS a v štúdiu ELEVATE-TN neplatila PH pre PFS. Zmena v HR bol identifikovaná po 12 mesiacoch v prípade PFS a 15,5 mesiaci v prípade OS, reportované sú výsledky pred a po tomto čase.

IBR + VEN vs VEN + OBI

DR predložil pre porovnanie IBR + VEN voči komparátoru VEN + OBI neverejné MAIC, ktoré pripravila spoločnosť Janssen. MAIC využíva individuálne patientske dáta zo štúdie GLOW a publikované sumárne údaje základných charakteristík pacientov a výsledkov zo štúdie CLL14. Štúdia GLOW je popísaná vyššie, použité boli údaje z mediánu sledovania 46 mesiacov. CLL14 je randomizované, nezaslepené klinické skúšanie fázy III porovnávajúce liečbu VEN + OBI s liečbou CLBO u dospelých pacientov s predtým neliečenou CLL s CIRS skóre >6 alebo klírensom kreatinínu <70 ml/min. V MAIC boli použité údaje z CLL14 pri mediáne sledovania 52,4 mesiaca [53]. MAIC porovnáva relevantné ukazovatele OS a PFS. Patientske dáta zo štúdie GLOW boli upravené podľa inklúzných a exklúzných kritérií štúdie CLL14 – vylúčení z analýzy boli pacienti zo štúdie GLOW, ktorí nespĺňali kritérium CIRS skóre alebo podmienku klírensu kreatinínu. MAIC využíva štatistické váženie individuálnych patientskych dát zo štúdie GLOW

na vyváženie odlišných patientskych charakteristík v populácii komparátora (štúdia CLL14). Analýza nasleduje postup podľa publikácie od Signorovitch et al. (2012) [51] a odporúčania NICE [52]. Úprava charakteristík má za následok zmenšenie vzorky pacientov, čo znižuje spoľahlivosť výsledkov. Upravených bolo dokopy 9 charakteristík (vek, ECOG skóre, CIRS, TP53 stav, IGHV stav atď.). MAIC obsahuje aj analýzu senzitivity, ktorá reportovala HR závislé od času (tzv. Time-Varying MAIC), pretože v štúdi GLOW neplatila proporčnosť rizík pre PFS a OS. Zmena v HR bol identifikovaná po 12 mesiacoch v prípade PFS a 15,5 mesiaci v prípade OS, reportované sú výsledky pred a po tomto čase.

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

Výsledky klinických štúdií IBR + VEN

V štúdi CAPTIVATE v kohorte FD bola pri mediáne sledovania ■■■ mesiacov odhadovaná miera 4-ročného celkového prežívania (OS) ■■■ v populácii všetkých pacientov a ■■■ v populácii pacientov bez del(17p) [3]. V kohorte MRD bola pri mediáne sledovania 38,2 mesiaca miera 3-ročného OS 99%, naprieč všetkými liečebnými ramenami po randomizácii sa pohybovala na úrovni 97-100% [3, 47].

V štúdi GLOW bola pri mediáne sledovania 46 mesiacov odhadovaná miera 3,5 ročného OS pre IBR + VEN ■■■ oproti ■■■ v ramene CLBO, v populácii, ktorú bol zámer liečiť (Intention to treat, ITT). Kombinácia IBR + VEN vykazuje na základe najnovších výsledkov (medián sledovania 46 mesiacov) v štúdi GLOW štatisticky významné predĺženie celkového prežívania pri liečbe IBR + VEN vs CLBO (HR 0,487; 95% CI 0,26-0,91; p=0,0205).

Prehľad výsledkov z jednotlivých časov dátových analýz predmetných štúdií je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky klinických štúdií CAPTIVATE a GLOW v ukazovateli mortalita

CAPTIVATE - kohorta FD (n=159)						
Čas analýzy* (v mesiacoch)	27,9		38,7			
Miera OS (95% CI)	98% (94-99) po 2 rokoch		98% po 3 rokoch		po 4 rokoch	
CAPTIVATE – kohorta MRD (n=164)						
Čas analýzy	31,3		38,2			
Miera OS (95% CI)	-		99% po 3 rokoch			
GLOW (n=211)						
	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)
Čas analýzy* (v mesiacoch)	27,7		34,1		46	
OS HR (95% CI; p)	1,048 (0,45-2,42)		0,76 (0,35-1,64)		0,487 (0,26-0,91; p=0,0205)	
Počet udalostí	11	12	11	16	-	
Miera OS (95% CI)	-		-		po 42 mes.	po 42 mes.

*vyjadrené cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [3, 40, 42, 46]

Výsledky nepriamych porovnaní

IBR + VEN vs IBR

V oboch skupinách bolo pozorovaných málo udalostí, HR nebolo z tohto dôvodu reportované. Výsledky boli reportované ako % podiel pacientov, u ktorých nastala udalosť (úmrť). Výsledky naznačujú nižšiu mieru udalostí v ramene IBR + VEN. Výsledky sú celkovo podobné, bez ohľadu na použitú metódu (ATT, ATC, ATO) a výrazne sa neodlišujú ani v analýzach senzitivity (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Výsledky nepriameho porovnania IBR + VEN vs IBR v ukazovateli OS

Podiel udalostí v populácii (%)	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR + VEN	IBR	IBR + VEN	IBR	IBR + VEN	IBR	IBR + VEN	IBR
Základný scenár	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■	■	■	■	■

[3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs FCR

IBR + VEN preukázal na základe výsledkov nepriameho porovnania štatisticky významný prínos v ukazovateli OS v porovnaní s liečbou FCR bez ohľadu na použitú metódu. Prínos bol preukázaný aj po vylúčení pacientov s TP53 mutáciou (analýza senzitivity 1) a tiež v ostatných populáciách v analýzach senzitivity (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Výsledky nepriameho porovnania IBR + VEN vs FCR v ukazovateli OS

	Neupravené HR (95% CI; p)	ATT HR (95% CI; p)	ATC HR (95% CI; p)	ATO HR (95% CI; p)
Základný scenár	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■
Analýza senzitivity 3	■	■	■	■

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs BR

V oboch skupinách bolo pozorovaných málo udalostí v podobnej miere, HR teda nebolo reportované. Výsledky boli reportované ako % podiel populácie, u ktorej nastala udalosť a výsledky boli celkovo podobné bez ohľadu na typ použitej metódy, a aj pri analýzach senzitivity (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Výsledky nepriameho porovnania IBR + VEN vs BR v ukazovateli OS

Podiel udalostí v populácii (%)	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR + VEN	BR	IBR + VEN	BR	IBR + VEN	BR	IBR + VEN	BR
Základný scenár	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 13]

IBR + VEN vs ABR

IBR + VEN vykazoval na základe MAIC prínos v ukazovateli OS v základnom scenári, rozdiel je však štatisticky významný iba v prípade úpravy 4 základných charakteristík (OS HR = ■) (Tabuľka 13). Analýza senzitivity naznačuje zlepšenie v celkovom prežívaní IBR + VEN vs ABR v časovom horizonte >15,5 mesiaca, rozdiely sú štatisticky významné. V časovom horizonte do 15,5 mesiaca bolo pozorované zlepšenie OS v prospech ABR, výsledky sú však neisté vzhľadom na široký interval spoľahlivosti (CI).

Tabuľka 13: Výsledky MAIC IBR + VEN vs ABR v ukazovateli OS

	Neupravené HR (95% CI; p)	Upravené 4 charakteristiky (95% CI; p)	Upravených 16 charakteristík (95% CI; p)
Základný scenár			
Analýza senzitivity			
≤15,5 mes.			
>15,5 mes.			

[3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs VEN + OBI

IBR + VEN vykazoval na základe výsledkov MAIC zlepšenie OS v základnom scenári, rozdiely však nie sú štatisticky významné (Tabuľka 14). Analýza senzitivity poukazuje v časovom rozhraní do 15,5 mesiaca na lepšie OS v ramene VEN + OBI v porovnaní s IBR + VEN a to pred aj po úprave charakteristík, rozdiely medzi ramenami nie sú štatisticky významné a sú spojené s neistotou vzhľadom na široké CI. Pre časové rozhranie >15,5 mesiaca bolo HR pred úpravou v prospech IBR + VEN, pričom rozdiely boli štatisticky významné (HR = ■■■). Po úprave charakteristík HR indikuje zlepšenie prežívania v skupine IBR + VEN oproti VEN + OBI (HR=■■■), rozdiely však neboli štatisticky významné.

Tabuľka 14: Výsledky MAIC IBR + VEN vs VEN + OBI v ukazovateli OS

	Neupravené HR (95% CI; p)	Aplikované exklúzne kritériá CLL14 (95% CI; p)	Upravených 9 charakteristík (95% CI; p)
Základný scenár			
Analýza senzitivity			
≤15,5 mes.			
>15,5 mes.			

[3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky klinických štúdií IBR + VEN

Štúdia CAPTIVATE – kohorta FD

V štúdiu CAPTIVATE (kohorta FD) bola v čase najnovšej analýzy (medián sledovania ■■■ mesiaca) pozorovaná miera kompletných odpovedí (CR/CRi) na úrovni ■■■ u všetkých ITT pacientov (bez ohľadu na cytogenetiku) a ■■■ u pacientov bez del(17p). Odhadovaná miera 4-ročného PFS bola na úrovni ■■■ v populácii ITT a ■■■ u pacientov bez del(17p) [3]. Obrázok 8 popisuje PFS aj u rizikových podskupín pacientov s del(17p)/TP53 mutáciou a pacientov s nemutovaným IGHV pri mediáne sledovania 38,7 mesiaca, pričom miera 3-ročného PFS bola ≥ 80% u týchto podskupín [46]. MRD negativita v periférnej krvi (PK) bola na základe primárnej analýzy dosiahnutá u 77% pacientov a v kostnej dreni (KD) u 60% pacientov [40]. Po 3 rokoch sledovania (medián sledovania 38,7 mesiaca) bolo 79% pacientov MRD negatívnych v PK a/alebo v KD. Väčšina z pacientov (66/85; 78%), ktorí boli MRD negatívni 3 mesiace od ukončenia liečby IBR + VEN, bolo naďalej MRD negatívnych 12 mesiacov od ukončenia liečby (Obrázok 7) [46]. Prehľad výsledkov štúdie CAPTIVATE v kohorte FD pri rôznych časových analýzach je dostupný v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Tabuľka 15: Výsledky klinickej štúdie CAPTIVATE – kohorta FD v ukazovateli morbidita

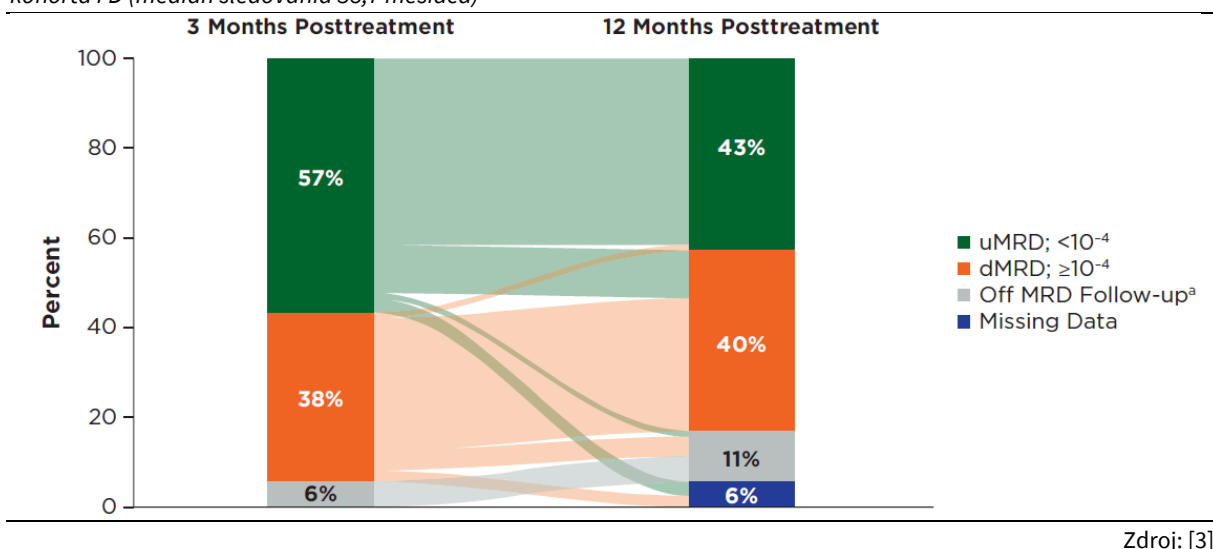
CAPTIVATE - kohorta FD (n=159)				
Čas analýzy* (v mesiacoch)	27,9		38,7	
Miera CR/CRi (95% CI)	55% (48-63)		57% (50-65)	
Miera PFS (95% CI)	95% (90-97) po 2 rokoch		88% (82-92) po 3 rokoch	
Miera MRD negativity (95% CI)	77% (70-83) v PK	60% (52-67) v KD	79%	

*vyjadrené cez medián dĺžky sledovania

PK – periférna krv; KD – kostná dreň

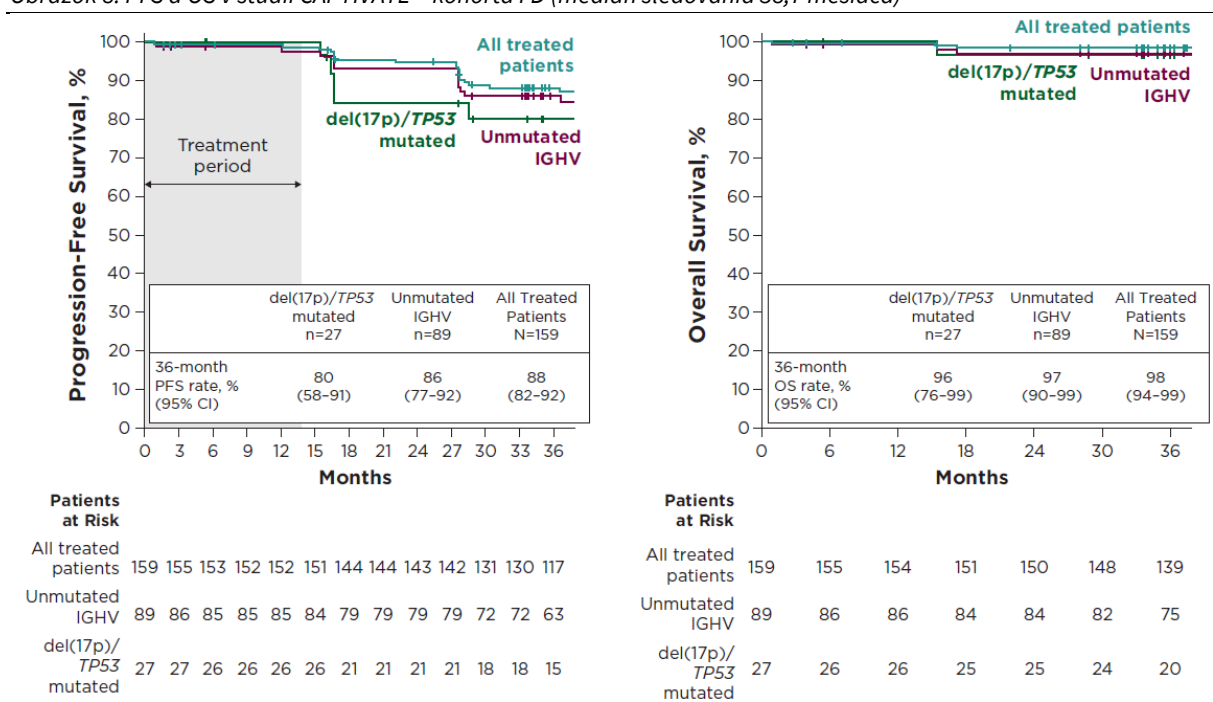
Zdroj: [3, 40, 46]

Obrázok 7: Miera MRD v periférnej krvi v čase 3 a 12 mesiacov po ukončení liečby IBR + VEN v štúdiu CAPTIVATE – kohorta FD (medián sledovania 38,7 mesiaca)



Zdroj: [3]

Obrázok 8: PFS a OS v štúdiu CAPTIVATE – kohorta FD (medián sledovania 38,7 mesiaca)



Zdroj: [3]

Štúdia CAPTIVATE – kohorta MRD

86 (52%) pacientov v kohorte MRD dosiaholo striktnú MRD negativitu (potvrdená negativita v PK aj KD). V čase primárnej analýzy sa 1-ročné prežítie bez ochorenia (DFS) u pacientov s potvrdenou MRD negativitou významne neodlišovalo medzi skupinami - v skupine s placebom (PLB) 95% a 100% v skupine s IBR (rozdiel: 4,7%; 95% CI, -1,6 – 10,9; $p = 0,15$) [41]. 2-ročné DFS v čase analýzy pri mediáne sledovania 38,2 mesiaca ostalo rovnaké ako po prvom roku, nakoľko nedošlo k žiadnej udalosti [47]. Miera 3-ročného PFS sa pohybovala na úrovni 95-100% u pacientov s alebo bez potvrdenej MRD negativity vo všetkých liečebných skupinách (Tabuľka 16). V čase analýzy pri mediáne sledovania 38,2 mesiaca bolo po randomizácii pozorované zlepšenie v miere kompletnej odpovede (Obrázok 9). S pokračujúcou liečbou po randomizácii sa zvyšovala miera MRD negativity v PK a KD v populácii s nepotvrdenou uMRD (Obrázok 9), hlavne počas prvého roka a v skupine IBR + VEN [3, 47].

Tabuľka 16: Výsledky klinickej štúdie CAPTIVATE – kohorta MRD v ukazovateľoch DFS a PFS

CAPTIVATE – kohorta MRD (n=164; 149*)								
	Potvrdená uMRD (n=86)		Nepotvrdená uMRD (n=63)		Potvrdená uMRD (n=86)		Nepotvrdená uMRD (n=63)	
	IBR (n=43)	PLB (n=43)	IBR (n=31)	IBR+VEN (n=32)	IBR (n=43)	PLB (n=43)	IBR (n=31)	IBR+VEN (n=32)
Čas analýzy**	31,3 mesiaca				38,2 mesiaca			
Miera DFS (95% CI)	100% po 1 roku	95% po 1 roku	-	-	100% po 2 rokoch	95% po 2 rokoch	-	-
3-ročná miera PFS (95% CI)	-		-		100%	95,3% (83-99)	96,7% (79-99)	96,7% (79-99)

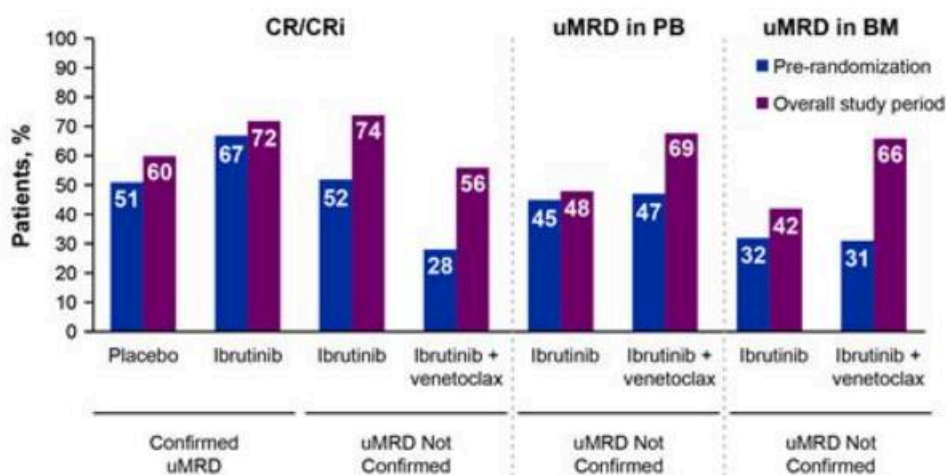
*149 pacientov dokončilo liečbu IBR + VEN a bolo možné ich randomizovať

**vyjadrené cez medián dĺžky sledovania

PLB – placebo

Zdroj: [3, 41, 47]

Obrázok 9: Výsledky štúdie CAPTIVATE – kohorta MRD v ukazovateľoch miera CR/CRi a MRD negativity (medián sledovania 38,2 mesiaca)



Zdroj: [47]

Štúdia GLOW

Výsledky štúdie GLOW z najnovšej analýzy pri mediáne sledovania 46 mesiacov preukazujú štatisticky významné zlepšenie prežívania do progresie (PFS) u pacientov na liečbe IBR + VEN v porovnaní s liečbou CLBO so 79% znížením rizika progresie alebo úmrtia (HR 0,21; 95% CI, 0,14-0,33; $p < 0,0001$). Medián PFS nebol dosiahnutý v ramene IBR + VEN, pričom v ramene CLBO bol medián PFS [3]. Obrázok 10 znázorňuje Kaplan-Meierove (K-M) krivky PFS pre IBR + VEN a CLBO v populácii ITT vychádzajúce zo staršej analýzy pri mediáne sledovania 34,1 mesiaca, pričom miera 30-mesačného PFS bola odhadovaná na 80,5% a 35,8% [42]. Odhadovaná miera 42-mesačného PFS bola na základe najnovšej analýzy (medián sledovania 46 mesiacov) 74,6% pre IBR + VEN a 24,8% pre CLBO. Prínos v PFS bol pozorovaný bez ohľadu na MRD negativitu – odhadovaná miera PFS po 2 rokoch od ukončenia liečby IBR + VEN bola [3] bez ohľadu na MRD pozitivitu ($MRD \geq 10^{-4}$) alebo MRD negativitu ($MRD < 10^{-4}$) (Obrázok 11) [3]. Benefit bol pozorovaný aj v podskupinách pacientov, napr. bez ohľadu na mutačný stav IGHV [3, 42]. Miera CR/CRi bola na základe primárnej analýzy (medián sledovania 27,7 mesiaca) významne vyššia pri kombinácii IBR + VEN ako pri CLBO (38,7% vs 11,4%; $p < 0,001$), hodnotené IRC. Miera MRD negativity bola v čase primárnej analýzy (medián sledovania 27,7 mesiaca) významne vyššia v ramene IBR + VEN v porovnaní s ramenom CLBO, v KD (51,9% vs 17,1%; $p < 0,0001$) aj PK (54,7% vs 39%; $p = 0,0259$) v čase 3 mesiace od ukončenia liečby [42]. Výsledky analýzy pri mediáne sledovania 34,1 mesiaca poukazujú na vyššiu mieru pretrvávania MRD negativity v PK v ramene IBR + VEN voči CLBO, v čase 12 mesiacov od ukončenia liečby bola miera MRD negativity v PK 49,1% vs 12,4% (Obrázok 12). Podľa výsledkov najnovšej analýzy (medián sledovania 46 mesiacov) pretrvávala MRD negativita v periférnej krvi 27 mesiacov od ukončenia liečby IBR + VEN u [3] pacientov, čo predstavuje pokles [3] za obdobie 2 rokov [3].

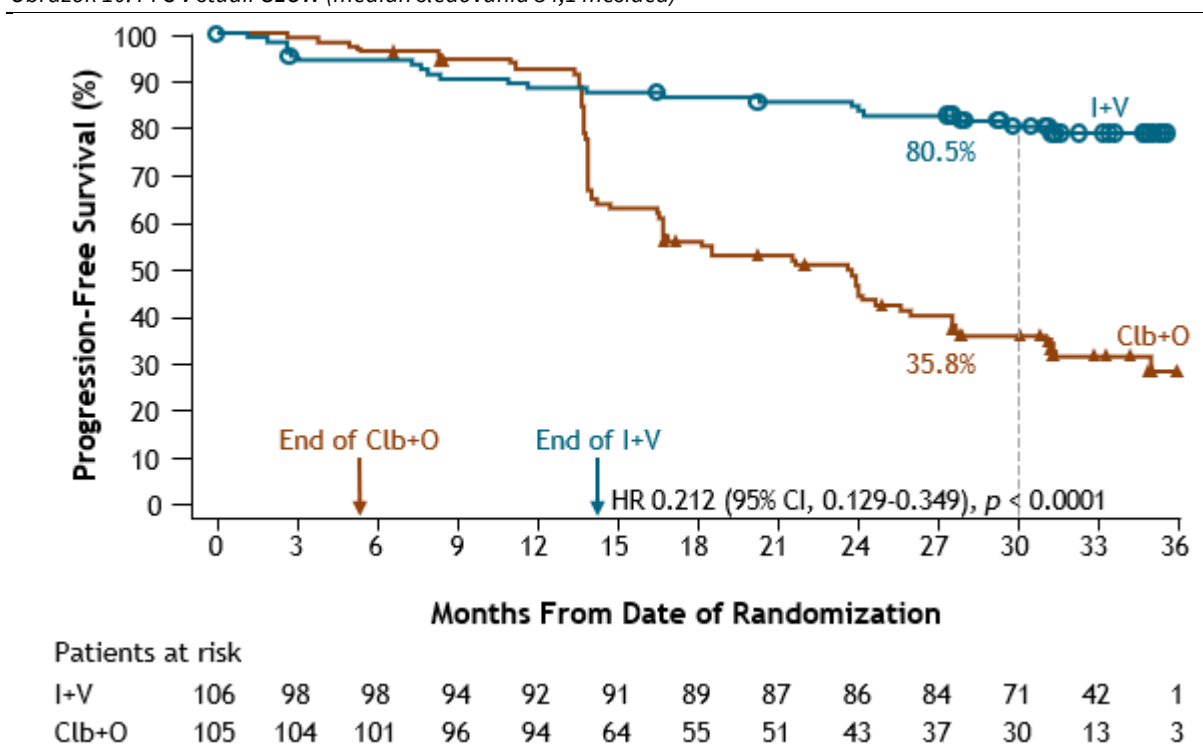
Tabuľka 17: Výsledky štúdie GLOW v ukazovateľoch morbidít

GLOW (n=211)						
	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)
Čas analýzy* (v mesiacoch)	27,7		34,1		46	
PFS HR (95% CI; p)	0,22 (0,13-0,36; p<0,001)		0,21 (0,13-0,35; p<0,0001)		0,21 (0,14-0,33; p<0,0001)	
Počet udalostí PFS	22		67		-	
Miera PFS	84,4% po 2 rokoch		80,5% po 30 mes.		74,6% po 42 mes.	
Medián PFS (95% CI)	nedosiahnu tý (31,2-NA)		-		Nedosaiahnu tý	
Miera CR/CRi	38,7%		11,4%		-	

*vyjadrené cez medián dĺžky sledovania

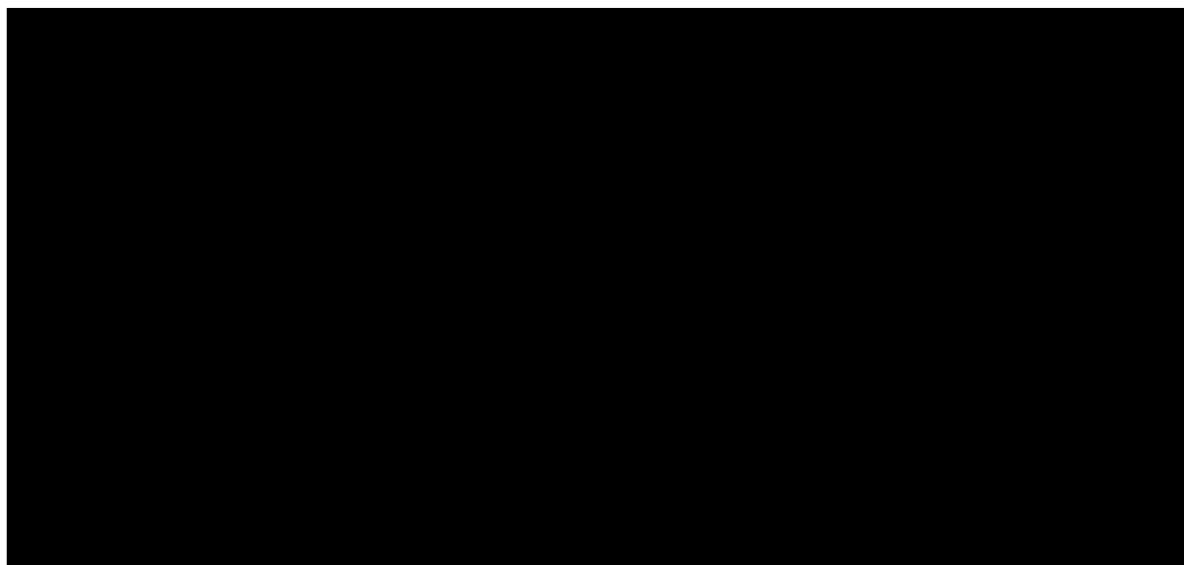
Zdroj: [3, 42]

Obrázok 10: PFS v štúdi GLOW (medián sledovania 34,1 mesiaca)



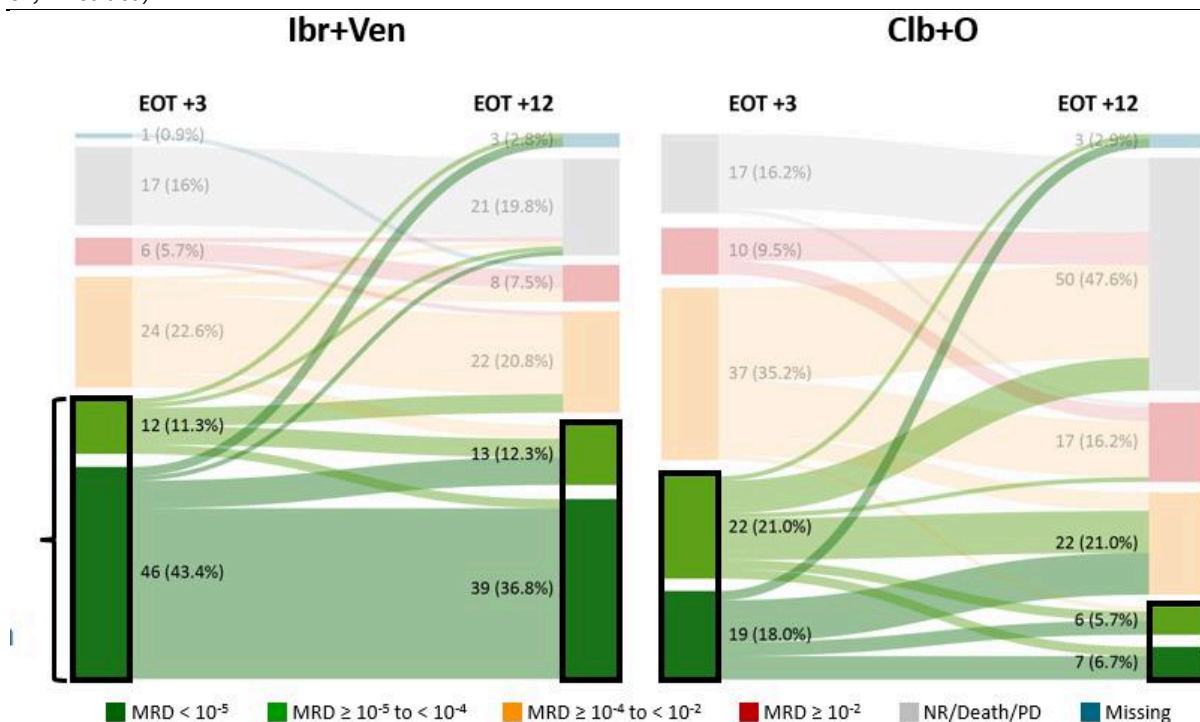
Zdroj: [3]

Obrázok 11: PFS podľa MRD stavu, štúdia GLOW (medián sledovania 46 mesiacov)



Zdroj: [3]

Obrázok 12: Miera MRD v periférnej krvi 3 a 12 mesiacov po liečbe v populácii ITT, štúdia GLOW (medián sledovania 34,1 mesiaca)



Zdroj: [3]

Výsledky nepriamych porovnaní

IBR + VEN vs IBR

Nízka miera PFS udalostí (progresie ochorenia) bola pozorovaná v oboch ramenách. Miera udalostí bola podobná medzi ramenami, HR nebolo reportované. Podobné výsledky boli pozorované aj v analýzach senzitivity a medzi jednotlivými metódami (Tabuľka 18). Kompletná odpoveď (CR) bola častejšie dosiahnutá v ramene IBR + VEN, pričom rozdiel bol štatisticky významný bez ohľadu na populáciu alebo použitú metódu (Tabuľka 19). Výsledky sú reportované cez hodnotu pomeru pravdepodobnosti (Odds Ratio, OR) a cez dosiahnutú mieru CR.

Tabuľka 18: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs IBR v ukazovateli PFS

Podiel udalostí v populácii (%)	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR + VEN	IBR	IBR + VEN	IBR	IBR + VEN	IBR	IBR + VEN	IBR
Základný scenár	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■	■	■	■	■

[3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Tabuľka 19: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs IBR v ukazovateli CR

	Neupravené OR (95% CI; p)		ATT OR (95% CI; p)		ATC OR (95% CI; p)		ATO OR (95% CI; p)	
Základný scenár	■		■		■		■	
Analýza senzitivity 1	■		■		■		■	
Analýza senzitivity 2	■		■		■		■	
Miera kompletnej odpovede	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR+VEN	IBR	IBR+VEN	IBR	IBR+VEN	IBR	IBR+VEN	IBR
Základný scenár	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs FCR

IBR + VEN preukázal na základe predloženého nepriameho porovnania štatisticky významné zlepšenie PFS v porovnaní s liečbou FCR, a to bez ohľadu na použitú metódu alebo zahrnutú populáciu. Podrobnejšie výsledky sú reportované v tabuľke nižšie cez HR (Tabuľka 20). Kompletná odpoveď (CR) bola častejšie dosiahnutá v ramene s FCR, rozdiely však nie sú štatisticky významné vo väčšine skúmaných populácií a použitých metód. Výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 21) pomocou hodnoty OR a cez dosiahnutú mieru CR.

Tabuľka 20: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs FCR v ukazovateli PFS

	Neupravené HR (95% CI; p)	ATT HR (95% CI; p)	ATC HR (95% CI; p)	ATO HR (95% CI; p)
Základný scenár	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■
Analýza senzitivity 3	■	■	■	■

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Tabuľka 21: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs FCR v ukazovateli CR

	Neupravené OR (95% CI; p)		ATT OR (95% CI; p)		ATC OR (95% CI; p)		ATO OR (95% CI; p)	
Základný scenár								
Analýza senzitivity 1								
Analýza senzitivity 2								
Analýza senzitivity 3								
Miera kompletnej odpovede	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR+VEN	FCR	IBR+VEN	FCR	IBR+VEN	FCR	IBR+VEN	FCR
Základný scenár								
Analýza senzitivity 1								
Analýza senzitivity 2								
Analýza senzitivity 3								

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs BR

IBR + VEN na základe predloženého nepriameho porovnania preukázal štatisticky významné zlepšenie PFS oproti BR, či už v základnom scenári alebo v analýzach senzitivity, bez ohľadu na použitú metódu. Podrobnejšie výsledky sú reportované v tabuľke nižšie cez HR (Tabuľka 22). Kompletná odpoveď (CR) bola častejšie dosiahnutá v ramene s IBR + VEN, štatistická významnosť týchto výsledkov bola rôzna v závislosti od použitej metódy a vstupnej populácie. Komparatívne výsledky reportujeme v tabuľke (Tabuľka 23) pomocou hodnoty OR a cez dosiahnutú mieru CR.

Tabuľka 22: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs BR v ukazovateli PFS

	Neupravené HR (95% CI; p)		ATT HR (95% CI; p)		ATC HR (95% CI; p)		ATO HR (95% CI; p)	
Základný scenár								
Analýza senzitivity 1								
Analýza senzitivity 2								

[Zdroj: 3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Tabuľka 23: Prehľad výsledkov nepriameho porovnania IBR + VEN vs BR v ukazovateli CR

	Neupravené OR (95% CI; p)		ATT OR (95% CI; p)		ATC OR (95% CI; p)		ATO OR (95% CI; p)	
Základný scenár								
Analýza senzitivity 1								
Analýza senzitivity 2								
Miera kompletnej odpovede	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR+VEN	BR	IBR+VEN	BR	IBR+VEN	BR	IBR+VEN	BR
Základný scenár								
Analýza senzitivity 1								
Analýza senzitivity 2								

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs ABR

Výsledky MAIC poukazovali pred úpravou charakteristík pacientov na podobné PFS IBR + VEN a ABR (PFS HR = ■■■), po úprave charakteristík bolo HR PFS v prospech IBR + VEN (PFS HR = ■■■), rozdiely však nie sú štatisticky významné (Tabuľka 24). Analýza senzitivity poukazuje pred úpravou charakteristík na štatisticky významne lepšie PFS na liečbe ABR počas prvých 12 mesiacov, po úprave charakteristík je HR stále v prospech ABR, aj keď rozdiely už nie sú štatisticky významné. Po 12 mesiacoch výsledky indikujú PFS v prospech IBR + VEN, rozdiely nie sú štatisticky významné (Tabuľka 24).

Tabuľka 24: Prehľad výsledkov MAIC IBR + VEN vs ABR v ukazovateli PFS

	Neupravené HR (95% CI; p)	Upravené 4 charakteristiky (95% CI; p)	Upravených 16 charakteristík (95% CI; p)
Základný scenár	■■■	■■■	■■■
Analýza senzitivity			
≤12 mes.	■■■	■■■	■■■
>12 mes.	■■■	■■■	■■■

[3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

IBR + VEN vs VEN + OBI

IBR + VEN vykazoval pred úpravou charakteristík pacientov zlepšenie PFS oproti liečbe VEN + OBI, rozdiely však nedosiahli štatistickú významnosť (Tabuľka 25). Po úprave charakteristík bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie PFS v skupine IBR + VEN (PFS HR = ■■■) v základnom scenári. Analýza senzitivity poukazuje na lepšie PFS v skupine VEN + OBI voči IBR + VEN počas prvých 12 mesiacov (pred aj po úprave charakteristík), rozdiely medzi ramenami nie sú štatisticky významné. Po 12 mesiacoch preukazujú výsledky analýzy senzitivity štatisticky významné zlepšenie PFS v prospech IBR + VEN, a to pred aj po úprave charakteristík (Tabuľka 25).

Tabuľka 25: Prehľad výsledkov MAIC IBR + VEN vs VEN + OBI v ukazovateli PFS

	Neupravené HR (95% CI; p)	Aplikované exklúzne kritériá CLL14 (95% CI; p)	Upravených 9 charakteristík (95% CI; p)
Základný scenár	■■■	■■■	■■■
Analýza senzitivity			
≤12 mes.	■■■	■■■	■■■
>12 mes.	■■■	■■■	■■■

[3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola meraná v štúdiu GLOW. Výsledky sú reportované ako čas do zhoršenia/zlepšenia (v mesiacoch) – časový interval od randomizácie po prvé pozorovanie zhoršenie/zlepšenie, ktoré je definované ako zmena v určitom počte bodov v závislosti od typu dotazníka:

- Zníženie o ≥7 bodov na škále 0-100 v prípade EQ-5D-VAS a o ≥0,08 bodov na škále 0-1 v prípade EQ-5D-5L
- zhoršenie - zníženie o ≥10 bodov na škále 0-100 pre funkčné a všeobecné zdravotné skóre a zvýšenie o ≥10 bodov na škále 0-100 pre skóre týkajúce sa príznakov v prípade dotazníka EORTC QLQ-C30
- V prípade dotazníka FACIT-Fatigue je zhoršenie definované ako zníženie o ≥3 body na škále 0-52 a zlepšenie je definované ako zvýšenie o ≥3 body na tejto škále

Výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 26).

Tabuľka 26: Výsledky kvality života zo štúdie GLOW

EQ-5D - medián času do zhoršenia (v mesiacoch)	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)
EQ-5D-5L VAS (95% CI)	8,34 (5,65-NA)	24,18 (11,27-NA)
EQ-5D-5L (95% CI)	14,29 (8,15-NA)	24,11 (8,34-NA)
EORTC QLQ-C30 - medián času do zhoršenia (v mesiacoch)	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)
Všeobecné zdravie (95% CI)	14,95 (8,38-NA)	24,18 (13,86-NA)
Kognitívne funkcie (95% CI)	11,07 (5,95-NA)	14,03 (7,16-NA)
Emočné funkcie (95% CI)	NA (17,31-NA)	25 (16,26-NA)
Fyzické funkcie (95% CI)	NA (19,42-NA)	NA (14,03-NA)
Sociálne funkcie (95% CI)	11,1 (8,34-16,69)	17,87 (11,07-25,30)
Únava (škála príznakov) (95% CI)	8,38 (5,62-14,95)	17,87 (8,44-NA)
Nevoľnosť/vracanie (škála príznakov) (95% CI)	11,07 (8,28-NA)	NA (20,44-NA)
Bolesť (škála príznakov) (95% CI)	8,31 (5,45-13,9)	11,01 (5,65-17,87)
FACIT-Fatigue - medián času do zhoršenia/zlepšenia	IBR + VEN (n=106)	CLBO (n=105)
Čas do zhoršenia (95% CI)	8,15 (3,98-10,94)	14,03 (8,61-NA)
Čas do zlepšenia (95% CI)	5,59 (3,81-11,20)	3,75 (2,2-5,75)

Zdroj: [39]

Kvalita života nebola skúmaným ukazovateľom v predložených nepriamych porovnaníach, výsledky v porovnaní s relevantnými komparátormi nie sú k dispozícii.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Komparatívna bezpečnosť kombinácie IBR + VEN bola skúmaná v klinickej štúdii GLOW, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Zo štúdie CAPTIVATE sú vzhľadom na jej dizajn dostupné výsledky bezpečnosti iba pre IBR + VEN, bez porovnania s inou intervenciou a to pre kohortu FD a pred-randomizačnú fázu kohorty MRD, kde bola skúmaná intervencia podávaná pacientom v lepšom zdravotnom stave (viď podkapitolu 4.2.). Výsledky CAPTIVATE teda považujeme za podporné a reportujeme ich v hodnotení iba sumárne.

DR predložil v rámci žiadosti nepriame porovnania intervencie IBR + VEN voči ostatným komparátorom (bližšie popísané v podkapitole 4.2.24.3.2). Komparatívne výsledky bezpečnosti obsahovalo PSW porovnanie IBR + VEN voči režimu FCR a čiastočne PSW porovnanie IBR + VEN voči IBR, kde boli reportované výsledky iba pre ukazovateľ čas do ukončenia liečby. Zvyšné predložené nepriame porovnania neobsahovali výsledky komparatívnej bezpečnosti, porovnanie bezpečnosti voči ostatným komparátorom teda nebolo k dispozícii.

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Štúdia GLOW [42]

- Dĺžka liečby bola viac ako dvojnásobne dlhšia v ramene IBR + VEN ako v ramene CLBO (režim 15 cyklov vs režim 6 cyklov podávania liečby).
- Medzi najčastejšie dôvody pre ukončenie liečby v oboch ramenách patrili nežiaduce udalosti (Adverse events, AE) (10,5% IBR + VEN vs 1,9% CLBO), odmietnutie liečby (3,8% vs 1%), progresia ochorenia (2,8 % vs 1%) a smrť (3,8% vs 0%). 77,4% pacientov dokončilo liečbu IBR + VEN a 95,2% pacientov dokončilo liečbu CLBO (v čase primárnej analýzy).

- K najčastejšie hláseným nežiaducim udalostiam (Adverse events, AE) liečby IBR + VEN patrili hnačka (50,9%), neutropénia (41,5%) a nauzea (26,4%). Medzi najčastejšie AE v ramene CLBO patrili neutropénia (58,1%), infúzne reakcie (29,5%) a trombocytopénia (26,7%).
- AE stupňa 3 alebo viac sa vyskytli celkovo u 75, % pacientov v skupine IBR + VEN a 69,5% pacientov v skupine CLBO. Najčastejšie hlásenými AE stupňa 3 a viac boli v oboch ramenách neutropénia (34,9% vs 49,5%). Celková miera závažných AE bola 46,2% v ramene IBR + VEN a 27,6% v ramene CLBO. Medzi najčastejšie závažné AE patrili infekcie (12,3% vs 8,6%) a atriálna fibrilácia (6,6% vs 0).
- Iba dvaja pacienti mali po úvodnej liečbe IBR (3 cykly) v ramene IBR + VEN vysoké riziko TLS, pričom na začiatku bolo vo zvýšenom riziku 24,5% pacientov. V ramene IBR + VEN nebol hlásený žiadny prípad TLS v porovnaní s 6 prípadmi (5,7%) TLS v ramene s CLBO.
- V ramene IBR + VEN bolo hlásených 7 úmrtí a v ramene CLBO 2 úmrtia. Počas liečby IBR + VEN došlo k 4 prípadom srdcovej alebo náhlej smrti u pacientov s CIRS skóre vyšším ako 10, ECOG skóre 2 a komorbiditami.

Obrázok 13: Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa ≥ 3 reportované v štúdi GLOW (medián sledovania 27,7 mesiaca)

GRADE 3 OR HIGHER AEs IN $\geq 5\%$ OF PATIENTS		
	I+V (N = 106)	CLB+O (N = 105)
Median exposure, months (range)	13.8 (0.7-19.5)	5.1 (1.8-7.9)
Any, %	75.5	69.5
Neutropenia ^a	34.9	49.5
Infections ^b	17.0	11.4
Thrombocytopenia	5.7	20.0
Diarrhea	10.4	1.0
Hypertension	7.5	1.9
Atrial fibrillation	6.6	0
Hyponatremia	5.7	0
TLS	0	5.7

Zdroj: [3]

Výsledky štúdie CAPTIVATE naznačujú podobný bezpečnostný profil kombinácie IBR + VEN ako v štúdi GLOW, pozorovaná bola podobná miera nežiaducich udalostí a nižšia miera závažných AE a úmrtí, čo by mohlo byť spôsobené mladšou populáciou pacientov v lepšom zdravotnom stave. V oboch kohortách nebol hlásený žiadny prípad TLS.

PSW porovnanie IBR + VEN vs FCR [3]

- Medián dĺžky liečby bol približne trikrát dlhší pri liečbe IBR + VEN v porovnaní s FCR, medián času do ukončenia liečby (Time to treatment discontinuation, TTD) bol ■■■ mesiaca v skupine IBR + VEN a ■■■ mesiaca v skupine FCR, bez ohľadu na použitú metódu a populáciu.
- Ukončenie liečby z iných dôvodov ako dokončenie plného liečebného režimu bolo vyššie v skupine FCR ako v skupine IBR + VEN. V závislosti od metódy a vstupnej populácie bola miera predčasného ukončenia liečby ■■■ v skupine IBR + VEN a ■■■ v skupine FCR.
- Výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3-4 bol vyšší v skupine FCR oproti IBR + VEN, vo všetkých použitých metódach a analýzach senzitivity (Tabuľka 27). Výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa bol takmer identický, ■■■ v oboch skupinách v závislosti od použitej metódy a populácie.

Tabuľka 27: Sumárny výskyt nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4, výsledky PSW porovnania IBR + VEN vs FCR

	Neupravené		ATT		ATC		ATO	
	IBR+VEN	FCR	IBR+VEN	FCR	IBR+VEN	FCR	IBR+VEN	FCR
Základný scenár	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 2	■	■	■	■	■	■	■	■
Analýza senzitivity 3	■	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

PSW porovnanie IBR + VEN voči IBR [3 - odpoveď DR na výzvu č. 1]

- Porovnanie výsledkov výskytu nežiaducich udalostí nie je dostupné, keďže tieto ukazovatele neboli v porovnaní analyzované.
- Medián TTD bol ■ mesiacov v skupine IBR + VEN a ■ mesiacov pre IBR.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [8, 10]

IBR aj VEN sú na Slovensku kategorizovanými liečivami používanými v monoterapii CLL v klinickej praxi. Rozšírenie indikácie spočíva v kombinovanom použití vo fixnom režime 3 cykly monoterapie IBR + 12 cyklov kombinácie IBR + VEN (dokopy 15 cyklov). Obe liečivá sú podávané perorálne. IBR sa podáva v dávke 420 mg denne, IBR sa má pozastaviť v prípade kardiovaskulárnych príhod, neutropénie s infekciou a hematologických a nehematologických toxicitách s následne možným opätovným nasadením liečby s nižšou dávkou. V prípade VEN dochádza k titrácii dávky počas prvých 5 týždňov liečby z dôvodu znižovania nádorovej záťaže, až kým sa nedosiahne odporúčaná dávka 400 mg denne. VEN môže spôsobiť rýchlu redukciu nádoru, čo predstavuje riziko TLS počas počiatočnej 5-týždňovej fázy titrácie dávky u všetkých pacientov s CLL bez ohľadu na nádorovú záťaž a iné charakteristiky pacienta. Riziko TLS je prítomné stále a závisí od viacerých faktorov, vrátane sprievodných ochorení, predovšetkým zníženej funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] < 80 ml/min) a nádorovej záťaže. Riziko sa môže znižovať so znižovaním nádorovej záťaže. Ako profylaxia TLS je odporúčaná hydratácia pacienta, podanie antihyperuremík a sledovania biochemických parametrov v krvi. Môže byť potrebné prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky VEN kvôli TLS aj iným toxicitám.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Kombinácia IBR + VEN preukázala na základe výsledkov klinickej štúdie GLOW štatisticky a klinicky významné prínosy voči liečbe CLBO u pacientov s predtým neliečenou CLL, ktorí boli starší a/alebo mali prítomné komorbidity (unfit populácia). Pacienti na liečbe IBR + VEN dosiahli lepšie výsledky z hľadiska mortality a morbiditu. Pozorované bolo štatisticky významné predĺženie celkového prežívania (OS HR = 0,487; 95% CI 0,26-0,91; p=0,0205) ako aj predĺženie prežívania bez progresie (PFS) so 79% znížením rizika voči liečbe CLBO (PFS HR = 0,21; 95% CI, 0,14-0,33; p < 0,0001). Podľa najnovšej analýzy štúdie GLOW pri mediáne sledovania 46 mesiacov bola odhadovaná miera 3,5 ročného OS pre IBR + VEN ■ oproti ■ v ramene CLBO. Odhadovaná miera 42-mesačného PFS bola na základe najnovšej analýzy (medián sledovania 46 mesiacov) 74,6% pre IBR + VEN a 24,8% pre CLBO. Medián PFS ■ v ramene IBR + VEN, pričom v ramene CLBO bol medián PFS ■. Dáta o OS a PFS v ramene IBR + VEN sú ešte značné nezrelé. Prínos v PFS bol pozorovaný bez ohľadu na stav MRD a mutačný status IGHV. V ramene s IBR + VEN bola (v čase primárnej analýzy) pozorovaná významne vyššia miera kompletných odpovedí (CR/CRi) v porovnaní s ramenom CLBO (38,7% vs 11,4%; p<0,001) a významne vyššia miera MRD negativity v periférnej krvi (PK) aj kostnej dreni (KD). Negativita MRD v PK pretrvávala (1 rok od ukončenia liečby) vo vyššej miere pri liečbe IBR + VEN v porovnaní s CLBO.

V štúdiu CAPTIVATE bola sledovaná populácia mladších, fit pacientov, ktorí podstúpili kombinovanú liečbu IBR + VEN a mohli mať aj rizikovú cytogenetiku. Za relevantné pre toto hodnotenie považujeme výsledky v kohorte FD na základe hodnotenia validity klinickej štúdie CAPTIVATE (viď časť 4.4.2). Kohorta FD neposkytuje komparatívne výsledky, obsahuje iba jedno rameno (IBR + VEN). U pacientov v kohorte FD bola pozorovaná relatívne vysoká miera kompletnej odpovede (58,5% a 58,8% v závislosti od cytogenetiky) a miera MRD negativity (77% v PK a 60% v KD).

Miera 4-ročného PFS bola ■■■ v kohorte FD a miera 4-ročného OS sa pohybovala na úrovni ■■■ (analýza pri mediáne sledovania ■■■ mesiaci).

Kedže priame porovnanie s identifikovanými komparátormi nebolo dostupné, bola klinická účinnosť VEN + IBR v porovnaní s relevantnými komparátormi reportovaná na základe predložených nepriamych porovnaní (PSW a MAIC), pričom výsledky sumarizujeme nasledovne:

- IBR + VEN dosiahol v PSW porovnaní s liečbou IBR podobné výsledky v ukazovateľoch OS a PFS, v oboch porovnávaných skupinách bolo pozorovaných málo udalostí a HR nebolo reportované. CR bola častejšie dosiahnutá pri liečbe IBR + VEN oproti monoterapii IBR, pričom rozdiely boli štatisticky významné. Keďže PSW porovnanie nepreukázalo rozdiel v PFS medzi IBR a IBR + VEN, DR pre účely farmako-ekonomického modelovania predpokladá pre liečbu IBR rovnakú účinnosť z hľadiska PFS ako pre režim IBR + VEN. Tento predpoklad pre účely farmako-ekonomického modelovania prínosov akceptujeme, je však neistý z dôvodu, že predmetné štúdie neboli dizajnované na preukázanie ekvivalencie.
- Voči liečbe FCR preukázala liečba IBR + VEN štatisticky významný prínos v predĺžení OS aj PFS. CR bola častejšie dosiahnutá v ramene s FCR, rozdiely však nie sú vo väčšine prípadov štatisticky významné (v závislosti od použitej metódy a populácie).
- Liečba IBR + VEN dosiahla v PSW porovnaní s komparátorom BR podobné výsledky v ukazovateli OS, v oboch skupinách bola pozorovaná nízka miera udalostí. IBR + VEN preukázal v porovnaní s BR štatisticky významné zlepšenie PFS. CR bola častejšie dosiahnutá v ramene IBR + VEN, štatistická významnosť výsledkov sa líšila od použitej metódy a vstupnej populácie.
- IBR + VEN vykazoval na základe MAIC prínos v predĺžení OS oproti liečbe ABR v základnom scenári, výsledky sú štatisticky významné v prípade úpravy základných 4 charakteristík (OS HR = ■■■■■■■■■■). V analýze senzitivity bolo hazard ratio reportované v závislosti od času, pričom štatisticky významné predĺženie OS v prospech IBR + VEN bolo pozorované v čase >15,5 mesiaca. Do 15,5 mesiaca bolo reportované zhoršenie OS pre IBR + VEN, výsledky sú však neisté vzhľadom na široké intervaly spoľahlivosti. PFS HR bolo v základnom scenári v prospech IBR + VEN, rozdiely však neboli štatisticky významné. Výsledky analýzy senzitivity indikujú pre liečbu IBR + VEN zhoršenie PFS do 12 mesiacov a po 12 mesiacoch zlepšenie PFS, rozdiely tiež neboli štatisticky významné. Vzhľadom na skutočnosť, že MAIC nepreukázalo štatisticky významný rozdiel PFS medzi IBR + VEN a ABR, DR pre účely farmako-ekonomického modelovania predpokladá rovnakú účinnosť (PFS) ABR ako v prípade režimu IBR + VEN (t. j. HR=1). Tento predpoklad pre účely farmako-ekonomického modelovania prínosov vzhľadom na výsledky MAIC akceptujeme, je však neistý z dôvodu, že predmetné štúdie neboli dizajnované na preukázanie ekvivalencie.
- Na základe MAIC poukázal IBR + VEN na zlepšenie OS oproti liečbe VEN+ OBI v základnom scenári, rozdiely ale neboli štatisticky významné. Analýza senzitivity vykazuje pre liečbu IBR + VEN zhoršenie OS do 15,5 mesiaca a zlepšenie OS po 15,5 mesiaci, štatistická významnosť však nebola preukázaná. IBR + VEN preukázal štatisticky významné zlepšenie PFS (PFS HR = ■■■■■■■■■■) oproti liečbe VEN+ OBI v základnom scenári po úprave charakteristík. Analýza senzitivity poukazuje na lepšie PFS v skupine VEN + OBI voči IBR + VEN počas prvých 12 mesiacov, bez štatistickej významnosti. Po 12 mesiacoch preukazujú výsledky analýzy senzitivity štatisticky významné zlepšenie PFS v prospech IBR + VEN.

Predložené nepriame porovnania považujeme z hľadiska metodiky za celkovo dostačujúce na preukázanie klinického prínosu kombinácie IBR + VEN voči relevantným komparátorom, sú však spojené s výraznou neistotou, ktorá vyplýva z jednotlivých limitácií bližšie popísaných v časti 4.4.2. V prípade porovnania s komparátormi IBR a VEN + OBI akceptujeme extrapoláciu efektu na fit populáciu pacientov, aj keď komparatívne údaje o účinnosti sú dostupné iba pre unfit populáciu. Prínos vo fit populácii je preto spojený s neistotou a jeho veľkosť nie je možné určiť vzhľadom na chýbajúce komparatívne údaje.

Kvalita života pri liečbe IBR + VEN bola hodnotená v štúdií GLOW v porovnaní s CLBO pomocou dotazníkov EQ-5D-5L a EORTC-QLQ-C30 a FACIT-Fatigue. Výsledky dotazníkov naznačujú kratší čas do zhoršenia kvality života v prípade kombinácie IBR + VEN v porovnaní s CLBO.

Bezpečnostné výsledky kombinácie IBR + VEN zo štúdie GLOW sú v súlade so známym bezpečnostným profilom IBR a VEN (bez nových bezpečnostných signálov), bezpečnostné výsledky štúdie CAPTIVATE sú podobné výsledkom GLOW. TLS sa v prípade kombinovanej liečby IBR + VEN v štúdiách nevyskytol. Nepriame porovnanie bezpečnosti IBR + VEN voči komparátorom z hľadiska nežiaducich udalostí bolo dostupné iba voči režimu FCR, výsledky naznačujú nižšiu celkovú mieru nežiaducich udalostí stupňa 3 a 4 na liečbe IBR + VEN voči FCR. Fixná dĺžka

podávania kombinácie IBR + VEN predpokladá podľa klinického odborníka B zníženie toxicity v porovnaní s kontinuálnou liečbou inhibítormi BTK. Bezpečnostné porovnanie týchto intervencií však nebolo DR predložené.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia CAPTIVATE

Štúdia CAPTIVATE mala dve kohorty pacientov – kohortu FD a kohortu MRD. V kohorte FD boli pacienti liečení IBR + VEN s fixnou dĺžkou podávania (15 cyklov), po ktorej ukončení neboli pacienti liečení až do progresie ochorenia, na rozdiel od kohorty MRD, kde boli pacienti po ukončení 15 cyklov IBR + VEN randomizovaní podľa MRD výsledku na liečbu placebom, IBR alebo IBR + VEN. Kohortu MRD nepovažujeme za vhodnú pre zhodnotenie klinickej účinnosti fixnej kombinovanej liečby IBR + VEN v dĺžke 15 cyklov z dôvodu dizajnu štúdie a možnej ďalšej liečby. Navyše, silu dôkazu v tejto kohorte považujeme za nízku, keďže v jednotlivých liečebných skupinách bolo sledovaných málo pacientov (približne 30-40). Kohortu FD považujeme za vhodnejšiu, keďže v nej nebola možná ďalšia liečba až do progresie ochorenia. Výsledky sú relevantné pre populáciu fit pacientov (mladší pacienti s menšou mierou komorbidít). Značnou limitáciou je, že kohorta FD obsahuje iba jedno rameno (liečba IBR + VEN s fixným trvaním), nie sú teda dostupné komparatívne výsledky a randomizácia ani zaslepenie nemohlo byť uskutočnené. Výsledky sú aj pri 46 mesačnom mediáne sledovania značne nezrelé (medián PFS a OS nedosiahnutý) a spojené s neistotou pri odhadovaní dlhodobého prínosu. Nezrelosť dát zvyšuje neistotu nepriamych porovnaní využívajúcich dáta zo štúdie CAPTIVATE (FD).

Klinická štúdia GLOW

Klinickú štúdiu GLOW považujeme za relevantnú pre hodnotenie klinického prínosu kombinácie IBR + VEN, štúdia však neobsahuje porovnanie s relevantným komparátorom (pozri časť 3.2.4), reportuje výsledky v porovnaní s liečbou CLBO. Ide o randomizované, kontrolované klinické skúšanie, kvalitu z hľadiska dizajnu považujeme za dostatočnú. Pomer pacientov v jednotlivých ramenách bol 1:1. Ukazovatele účinnosti boli analyzované v populácii ITT. Štúdia bola nezaslepená a dĺžka liečby v jednotlivých ramenách rozdielna, čo mohlo ovplyvniť výsledky týkajúce sa kvality života, keďže ide o subjektívny ukazovateľ. Primárny ukazovateľ PFS bolo hodnotené nezávislou komisiou (IRC), čo redukuje riziko bias. Výsledky sú pre IBR + VEN pri 46 mesačnom mediáne sledovania nezrelé (medián PFS a OS nedosiahnutý v ramene IBR + VEN) a spojené s neistotou pri odhadovaní dlhodobého prínosu. Nezrelosť dát zvyšuje neistotu nepriamych porovnaní využívajúcich dáta ramena IBR+VEN zo štúdie GLOW.

PSW porovnanie IBR + VEN vs IBR

Porovnanie vychádza z individualizovaných patientskych dát pre intervenciu ako aj komparátora, z hľadiska kvality ho považujeme za vyhovujúce. Významnou limitáciou je, že porovnanie vychádza zo štúdie GLOW, poskytuje teda výsledky iba pre populáciu unfit pacientov. Ďalšou limitáciou tohto porovnania je, že nebolo možné zohľadniť všetky rozdiely v populáciách pacientov – napr. v miere komorbidít pacientov v predmetných štúdiách, keďže CIRS skóre nebolo zbierané v rámci štúdie ALLIANCE. Vzorka pacientov v skupine IBR + VEN po aplikovaní exklúzyvnych/inklúzyvnych kritérií oboch štúdií sa značne zmenšila. Miera hlavne OS udalostí bola nízka v oboch skupinách a pri ATO metóde bola tiež nízka vzorka pacientov, čo vytvára neistotu pri interpretácii výsledkov. Z predloženého porovnania nie je zrejmé, či boli zohľadnené značne rozličné mediány dĺžky sledovania predmetných štúdií (46 mesiacov v štúdií GLOW a 38 mesiacov v štúdií ALLIANCE) vo výsledkoch reportovaných ako % podiel udalostí (úmrtia, progresie ochorenia), z čoho vyplýva neistota pri interpretácii výsledkov – dlhšie sledovanie v jednej z predmetných štúdií by mohlo skresľovať výsledky a znevýhodňovať jednu porovnávanú intervenciu voči druhej.

PSW porovnanie IBR + VEN vs FCR

Porovnanie vychádza z individualizovaných patientskych dát pre intervenciu ako aj komparátora, z hľadiska kvality ho považujeme za vyhovujúce. Limitáciou porovnania je, že nebolo možné zohľadniť všetky rozdiely v populáciách pacientov – napr. v miere komorbidít pacientov v predmetných štúdiách, keďže CIRS skóre nebolo zbierané v rámci štúdie CAPTIVATE. Miera OS udalostí bola nízka v oboch porovnávaných skupinách a vzorka pacientov bola pomerne nízka v prípade niektorých metód a analýz senzitivity, čo spôsobuje neistotu vo výsledkoch analýzy.

PSW porovnanie IBR + VEN vs BR

Hodnotenie validity nepriameho porovnania je v tomto prípade rovnaké, ako pri porovnaní IBR+VEN voči IBR, keďže vychádzajú z rovnakých vstupných štúdií.

MAIC IBR + VEN vs ABR

MAIC malo za účel zohľadniť rozličné patientske charakteristiky v patientskych populáciách štúdie GLOW a ELEVATE-TN, z hľadiska validity ho považujeme za dostatočne metodologicky kvalitné. Neistota vo výsledkoch porovnania je daná redukciami vzorky pacientov so stúpajúcim počtom upravovaných charakteristík. Riziko bias vyplýva aj z ďalších faktorov, ako je napr. nemožnosť upraviť porovnanie podľa prítomnosti del(17p) mutácie, ktorá bola reportovaná v štúdií ELEVATE-TN ale nebola prítomná v populácii pacientov zo štúdie GLOW kvôli exklúznym kritériám. Ďalšou neistotou je, že CIRS skóre nebolo reportované pre celú populáciu v štúdií ELEVATE-TN. Môžu existovať ďalšie faktory ovplyvňujúce výsledok, ktoré neboli pozorované alebo reportované a tým pádom ich nebolo možné upraviť, čo mohlo skresliť výsledky. V štúdií GLOW boli zobrazovacie techniky ako počítačová tomografia (computer tomography, CT) alebo zobrazovanie magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging, MRI) využívané na hodnotenie PFS vo väčšine patientskych kontrol bez ohľadu na podozrenie na progresiu ochorenia, pričom v štúdií ELEVATE boli CT/MRI vyžadované iba v prípade podozrenia na progresiu ochorenia. Tento rozdiel ako aj iné možné rozdiely v dizajne nebolo možné v MAIC upraviť, čo vytvára neistotu vo výsledkoch.

MAIC IBR + VEN vs VEN + OBI

MAIC malo za účel poskytnúť komparatívne výsledky účinnosti medzi liečbami IBR + VEN a VEN + OBI, pričom malo zohľadniť najdôležitejšie rozdiely medzi patientskymi populáciami štúdie GLOW a CLL14. Z hľadiska metodologickej kvality ho považujeme za akceptovateľné. Neistota vo výsledkoch porovnania je daná znížením vzorky pacientov po vylúčení pacientov na základe exklúzných kritérií CLL14 a tiež vzhľadom na počet upravovaných charakteristík. Niektoré charakteristiky reportované v štúdií CLL14 nebolo možné upraviť, keďže v štúdií GLOW sa nevyskytovali z dôvodu exklúzných kritérií. Môžu existovať ďalšie faktory ovplyvňujúce výsledok, ktoré neboli pozorované alebo reportované a tým pádom ich nebolo možné upraviť, čo mohlo skresliť výsledky. V štúdií GLOW boli zobrazovacie techniky ako počítačová tomografia (computer tomography, CT) alebo zobrazovanie magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging, MRI) využívané na hodnotenie PFS vo väčšine patientskych kontrol bez ohľadu na podozrenie na progresiu ochorenia, pričom v štúdií CLL14 boli CT/MRI vyžadované iba v prípade podozrenia na progresiu ochorenia. Tento rozdiel ako aj iné možné rozdiely v dizajne nebolo možné v MAIC upraviť, čo vytvára určitú neistotu vo výsledkoch.

Externá validita

Klinická štúdia CAPTIVATE

Externú validitu FD kohorty štúdie CAPTIVATE považujeme za dostatočnú pre fit populáciu pacientov, keďže táto štúdia bola zameraná na mladšiu populáciu pacientov v lepšom zdravotnom stave s predtým neliečenou CLL (do štúdie mohli byť zaradení pacienti s vekom 18-70 rokov, s dostatočnou orgánovou funkciou a výkonnostným stavom 0-2 podľa ECOG). Medián veku v štúdií bol 60 rokov (medián veku v čase diagnózy je okolo 70 rokov), čo reflektuje mladšiu populáciu pacientov. Zo štúdie boli vyradení pacienti s alergiou na profylaktickú liečbu VEN – predpokladáme, že u týchto pacientov by liečba VEN nebola vhodná ani v klinickej praxi, aj keď nejde o kontraindikáciu (navyše predpokladáme, že by išlo o veľmi malú časť pacientov). Zo štúdie boli tiež vylúčení pacienti s ochorením, ktoré by mohlo podľa investigátora ovplyvniť výsledky štúdie alebo pacientovu bezpečnosť. Vylúčená populácia pacientov by mohla byť čiastočne liečená v klinickej praxi a mohla by mať z dôvodu komorbidít odlišnú prognózu a efekt liečby. V štúdií boli zahrnutí aj pacienti s rizikovou cytogenetikou, ktorí by na základe navrhovaného indikačného obmedzenia mohli byť liečení v klinickej praxi.

Klinická štúdia GLOW

Externú validitu prvej časti štúdie považujeme za dostatočnú pre unfit populáciu pacientov. Do štúdie GLOW boli zaradení starší pacienti (≥65 rokov) alebo pacienti od 18-64 rokov s predtým neliečenou CLL, ktorí mali vyššiu mieru komorbidít - štúdia teda reprezentuje populáciu starších pacientov a s vyššou mierou pridružených ochorení. Medzi exklúzne kritériá patrila prítomnosť del(17p) alebo TP53 mutácie (iba 4,3% pacientov malo zistenú TP53 mutáciu v priebehu štúdie), títo pacienti by však mohli byť liečení v klinickej praxi podľa navrhovaného indikačného obmedzenia – prínos u tejto rizikovej skupiny unfit pacientov by mohol byť odlišný. Zo štúdie boli tiež vyradení

pacienti s ochoreniami, ktoré by mohli významne ovplyvniť výsledky (alebo pacientovu bezpečnosť a zotrvanie v štúdií), ktorí by mohli mať odlišný efekt liečby v klinickej praxi.

Nepriame porovnania (PSW, MAIC)

V prípade komparátorov IBR a VEN + OBI je identifikovanou výraznou limitáciou, že nepriame porovnania s týmito komparátormi vychádzali výlučne z údajov štúdie GLOW – porovnania teda zahŕňajú vstupnú populáciu starších, unfit pacientov. V klinickej praxi môžu byť podľa indikačných obmedzení a odporúčaní odborných spoločností (ESMO/NCCN) IBR ako aj VEN + OBI použité aj na liečbu fit populácie pacientov. Porovnanie IBR + VEN voči komparátorom IBR a VEN + OBI vo fit skupine pacientov nebolo predložené – prínos voči týmito komparátorom v skupine fit pacientov teda nebol dokázaný. EMA považovala vo svojom vedeckom hodnotení účinnosť IBR + VEN za dostatočne preukázanú pre celú populáciu pacientov (fit aj unfit) [54, str. 79]. EMA sa odvoláva na vlastný precedens – zo strany EMA bola v minulosti akceptovaná extrapolácia efektu na mladšiu, fit populáciu pacientov aj v prípade monoterapie IBR a kombinácie VEN + OBI [55, str. 58], napriek tomu, že predmetné klinické štúdie nezahŕňali skupinu fit pacientov. Predpokladáme taktiež prínos kombinácie IBR + VEN aj pre fit skupinu pacientov na základe výsledkov jednoramennej štúdie CAPTIVATE, tento predpoklad je však spojený neistotou vzhľadom na chýbajúce komparatívne údaje vo fit populácii. Veľkosť prínosu kombinácie IBR + VEN voči komparátorom IBR a VEN + OBI pre fit populáciu pacientov nie je možné určiť z dôvodu chýbajúceho porovnania v tejto populácii.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

V čase publikovania hodnotenia prebiehala klinická štúdia CLL17 (NCT04608318) porovnávajúca monoterapiu IBR s terapiou VEN + OBI a IBR + VEN. Výsledky tejto štúdie neboli v čase hodnotenia dostupné.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Pridaný bol sekundárny ukazovateľ účinnosti – miera MRD negativity.

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

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 komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení kombinácia IBR + VEN nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri požadovaných výškach úhrady za liek Imbruvica (5 739 eur za 420 mg a 3 830 eur za 280 mg balenie). V DR nastavení modelu vo fit populácii dosahuje IBR + VEN ICUR na úrovni 42,9-tisíc eur / 1 QALY oproti FCR a v unfit populácii je dominantný voči VEN+OBI (pozn. uvádzame komparátora podľa najvyššieho výsledku ICUR). V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje IBR + VEN vo fit populácii ICUR voči FCR vo výške 64,0-tisíc eur / 1 QALY a v unfit populácii voči VEN + OBI vo výške ■■■ eur, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Kombinácia IBR + VEN preto nie je nákladovo efektívna. Aby bola kombinácia nákladovo efektívna, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie lieku Imbruvica môže byť v navrhovanej indikácii maximálne vo ■■■ eur za balenie 420 mg a ■■■ eur za balenie 280 mg. Táto úhrada predstavuje zľavu ■■■% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, ktorá je aj požadovanou úhradou. Kombinácia IBR + VEN by bola pri tejto úhrade nákladovo efektívna vo fit aj v unfit populácii.

Kombinácia IBR + VEN dosiahla v NIHO nastavení prínos v rozmedzí ■■■ QALY v závislosti od komparátora vo fit populácii a ■■■ QALY v unfit populácii. Inkrementálne náklady na pacienta sú v rozmedzí ■■■ eur (úspora) až ■■■ eur v závislosti od komparátora vo fit populácii a ■■■ eur (úspora) až ■■■ eur v unfit populácii.

Zároveň, aj pri uvedených úhradách je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu nezrelých OS a PFS dát, modelovania celkového prežívania na základe PFS, chýbajúceho dôkazu nákladovej efektívnosti liečebného režimu ibrutinib + venetoklax voči liečebnému režimu venetoklax + obinutuzumab vo fit populácii a rozdelenia pacientov v následnej liečbe. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Imbruvica na úrovni ■■■ eur za balenie 420 mg a ■■■ eur za balenie 280 mg.

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

DR preložil v žiadosti farmako-ekonomický model s výsledkami zo štúdie CAPTIVATE s mediánom sledovania 38,7 mesiaca a zo štúdie GLOW s mediánom sledovania 34,1 mesiaca. V rámci výzvy č.1 DR doplnil novšie dáta zo štúdie CAPTIVATE s mediánom sledovania ■■■ mesiaca (data cut august 2022) a zo štúdie GLOW s mediánom sledovania 46 mesiacov (data cut august 2022). Zároveň v rámci výzvy doplnil liečebný režim venetoklax + obinutuzumab ako komparátor v unfit patientskej populácii. V rámci výzvy č. 2 DR doplnil do modelu možnosť modelovania zotrvania na liečbe pre kontinuálne režimy, možnosť vyprchania prínosu, úpravu hodnoty HR pre IBR vs. BR v následnej liečbe

a upravené hodnoty utility v líniiach PFS 2L a PPS. Takto upravený model považujeme za základný scenár a nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku na základe jeho výsledkov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický Markovov model so štyrmi zdravotnými stavmi (viď Obrázok 14): prvolíniové prežívanie bez progresie (1L PFS), druholíniové prežívanie bez progresie (2L PFS), prežívanie po následnej progresii (PPS, nažive pacienti, ktorí sprogredovali po druholíniovej liečbe), smrť. Dĺžka jedného cyklu je 28 dní, s korekciou na pol cyklu. Model začína v stave 1L PFS, kde je liečený intervenciou alebo jedným z komparátorov. Pacienti môžu zotrvať v tomto stave, sprogredovať prípadne zomrieť. Sprogredovať môže pacient do stavu 2L PFS, kde podstúpi druholíniovú liečbu. V stave 2L PFS môže sprogredovať alebo zomrieť. Sprogredovať môže pacient z 2L PFS do stavu PPS, kde neabsolvuje žiadnu terapiu. V stave PPS pacient ostáva až do úmrtia.

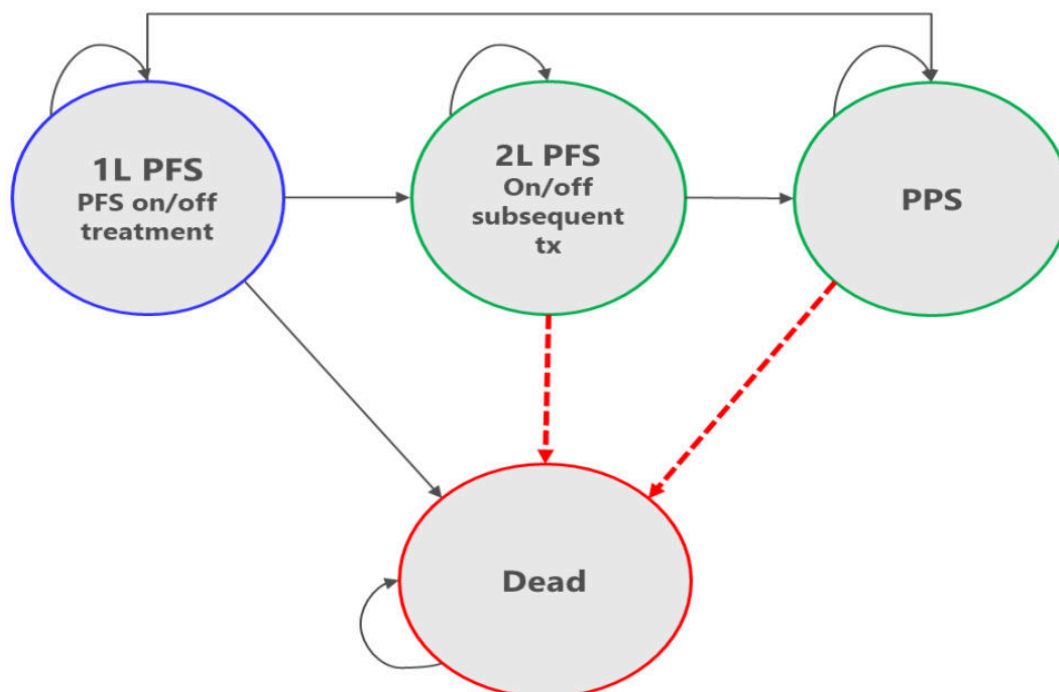
V modeli DR rozdelil pacientov na 2 populácie:

- Fit populáciu, ktorú predstavujú pacienti vhodní na liečbu plnou dávkou fludarabínu, sú to pacienti s CIRS skóre ≤ 6 , CrCl ≥ 70 ml/min a ECOG < 2 (pacienti bez del17p mutácie). Títo pacienti sú prevažne muži (67%) s mediánom veku 58 rokov. Modelovanie vychádzalo zo štúdie ECOG-1912 (štúdia fázy 3 porovnávajúca ibrutinib + rituximab s FCR) a rameno s kombináciou ibrutinib+venetoklax bolo naviazané cez HR porovnaním so štúdiou CAPTIVATE.
- Unfit populáciu, ktorú predstavujú pacienti nevhodní na liečbu plnou dávkou fludarabínu, sú to starší pacienti (≥ 65 rokov) alebo pacienti s komorbiditou, teda s CIRS skóre > 6 alebo CrCl < 70 ml/min (rovnako pacienti bez del17p mutácie). Títo pacienti sú vo veku 71 rokov, s podielom mužov 58%. Modelovanie vychádzalo zo štúdie GLOW.

V modeli sú použité nasledujúce komparátory:

- Fit populácia: IBR, FCR, BR
- Unfit populácia: IBR, VEN+OBI, ABR, BR

Obrázok 14 Štruktúra farmako-ekonomického modelu preloženého DR



Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použitý Markovov model so 4 zdravotnými stavmi.
- Dĺžku cyklu 28 dní považujeme za primerane dlhú. Korekciu na polovicu cyklu akceptujeme.
- **Akceptujeme nezahnutie VEN + OBI ako komparátora vo fit populácii** s ohľadom na diskusiu nižšie: V rámci výzvy č. 1 bol DR požiadaný o doplnenie liečebného režimu venetoklax + obinutuzumab ako komparátora v oboch populáciách. DR doplnil režim len do unfit populácie, ale nedoplnil do fit populácie. DR argumentoval, že v konaní s ID22010 týkajúcej sa lieku Venclyxto, MZ SR umožnilo kategorizáciu VEN + OBI v celej populácii, hoci podanie vychádzalo z unfit populácie. DR preto predpokladá, že preukázanie nákladovej efektívnosti v unfit populácii je dostatočné aj pre fit populáciu.

S argumentáciou DR sa nestotožňujeme. MZ SR v hodnotení OPS pre VEN+OBI konštatovalo, že EMA predpokladala prínos aj vo fit populácii. Absentuje však vyjadrenie OPS k preukázaniu nákladovej efektívnosti (aj v prípade, že je relatívny prínos podobný, nákladová efektívnosť môže byť nedostatočná ak ide o rozdielnu populáciu).

Pri fit populácii je priemerný vek pacientov v modeli nižší (58 vs. 71 rokov) a zároveň časový horizont dlhší (40 vs. 30 rokov). To umožňuje dlhšie generovanie prínosov (všeobecná mortalita má menší efekt). Rovnako to umožňuje aj generovanie vyšších nákladov pre kontinuálne následné liečby. V hypotetickom scenári, sme predpokladali, že relatívny prínos IBR + VEN vs. VEN + OBI z unfit populácie ostane zachovaný aj vo fit populácii. Vzhľadom na zloženie následnej liečby a na výsledok NIHO nastavenia pre unfit populáciu je dôvodné predpokladať, že IBR + VEN by vyšiel pre fit populáciu nákladovo efektívny.

Predpoklad o rovnakej relatívnej účinnosti medzi fit a unfit populáciou je spojený so zásadnou neistotou. VEN + OBI nemá dostatočné dáta pre fit populáciu, ktoré by umožnili adekvátne porovnanie s IBR + VEN.

- NICE akceptoval rovnaký farmako-ekonomický model, avšak so staršími mediánmi sledovania. V NICE [56] boli komparátory pre fit populáciu: FCR, unfit populáciu: obinutuzumab + chlorambucil, VEN+OBI a ABR. Máme za to, že model je v niektorých aspektoch prenositeľný na slovenský kontext.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Vo fit populácii je priemerný počiatočný vek 58 rokov a podiel mužov 67,3%. Plocha povrchu tela je 2,1 m² a hmotnosť 88,3 kg. Zvolený bol časový horizont 40 rokov. Diskontná sadzba pre prínosy aj náklady je 5%.

V unfit populácii je priemerný počiatočný vek 71 rokov a podiel mužov 57,8%. Plocha povrchu tela je 1,9 m² a hmotnosť 77,0 kg. Zvolený bol časový horizont 30 rokov. Diskontná sadzba pre prínosy aj náklady je 5%.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Základné charakteristiky pacientov vychádzajúce z klinických štúdií akceptujeme.
- Časové horizonty jednotlivých populácií zodpovedajú použitým v NICE hodnotení [56] a zároveň predstavujú celoživotný horizont vzhľadom medián veku na začiatku sledovania a aplikáciu všeobecnej mortality v modeli. Časový horizont akceptujeme.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

V rámci fit populácie DR využíva na modelovanie účinnosti výsledky zo štúdií CAPTIVATE (štúdia fázy 2 s jedným ramenom ibrutinib + venetoklax), ECOG-1912 (štúdia fázy 3 porovnávajúca ibrutinib + rituximab s FCR) a CLL10 (štúdia fázy 3 porovnávajúca BR s FCR).

V unfit populácii DR na modelovanie výsledkov využíva výsledky zo štúdií GLOW (štúdia fázy 3 porovnávajúca ibrutinib + venetoklax s obinutuzumabom + chlorambucilom), ALLIANCE (štúdia fázy 3 porovnávajúca ibrutinib s BR), ELEVATE-TN (štúdia fázy 3 porovnávajúca akalabrutinib s obinutuzumabom + chlorambucilom) a CLL14 (štúdia fázy 3 porovnávajúca obinutuzumab+chlorambucil s obinutuzumabom + venetoklaxom).

V oboch populáciách bola hlavným zdrojom údajov pre modelovanie pacientov po prvej progresii (fit/unfit) štúdia RESONATE (štúdia fázy 3 porovnávajúca ibrutinib s ofatumumabom u pacientov s R/R CLL).

Do farmako-ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky pre obe populácie odvodené z výsledkov štúdie CAPTIVATE, GLOW a ECOG-1912, kde brali do úvahy NU, u ktorých bol výskyt viac než 10% v rámci stupňa 3 a viac.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitý postup **akceptujeme, je však spojený s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použité štúdie na modelovanie účinnosti. V Anglickom NICE [56] na modelovanie účinnosti pri rovnakých komparátoroch (FCR, VEN+OBI, ABR) používaných v hodnotenom modeli použil DR totožné klinické štúdie. Zároveň konštatujeme nasledovné:
 - V štádiu 1L PFS v oboch populáciách je neistota v klinických štúdiách: obe štúdie sú nezrelé a neboli zaslepené, CAPTIVATE navyše nebola randomizovaná. Nepriame porovnania použité v štádiu 1L PFS v oboch populáciách považujeme za vhodné na modelovanie účinnosti.
 - Neistota spočíva tiež v použití štúdie RESONATE pre obe populácie po prvej progresii (štádiá 2L PFS a PPS). Nepokladáme za pravdepodobné, aby sa fit aj unfit pacienti riadili rovnakými údajmi.
- V Anglickom NICE použil DR nežiaduce účinky 3 stupňa a viac, ktoré sa vyskytli pri viac ako 5% pacientov liečených intervenciou alebo komparátormi. Použitý prístup v hodnotenom modeli (10% a viac pacientov) považujeme za neoptimálny, potenciálna úprava by však nemala zásadný dopad na výsledok.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

V modeli je prínos v prežívaní modelovaný na základe počtu úmrtí v jednotlivých štádiách. Mortalita sa medzi fit a unfit populáciou líši iba v štádiu 1L-PFS. Z tohto prístupu vyplýva, že generovanie prínosu v celkovom prežívaní je vo veľkej miere postavené na prínose v PFS.

Prežívanie bez progresie sa medzi fit a unfit populáciou líši iba v štádiu 1L-PFS:

- Vo fit populácii DR v štádiu 1L PFS predpokladá rovnakú konštantnú mieru úmrtnosti pre všetky sledované liečby, odvodenú z ramena FCR zo štúdie ECOG-1912. V štúdii bolo počas 1 532 paciento-rokov pred progresiou zaznamenaných 14 úmrtí, čo predstavuje ročnú mieru úmrtia na úrovni 0,9%. V modeli je miera úmrtia prepočítaná na pravdepodobnosť počas jedného cyklu.
- V unfit populácii DR v štádiu 1L PFS predpokladá rovnakú konštantnú mieru úmrtnosti pre všetky sledované liečby, odvodenú z ramena obinutuzumab + chlorambucil zo štúdie GLOW. V štúdii bolo počas ■ paciento-rokov pred progresiou zaznamenaných ■ úmrtí, čo predstavuje ročnú mieru úmrtia na úrovni ■%. V štúdii v ramene s IBR+VEN bolo zaznamenaných počas ■ paciento-rokov ■ úmrtí, model však túto hodnotu do úvahy neberie. V modeli je miera úmrtia prepočítaná na pravdepodobnosť počas jedného cyklu.

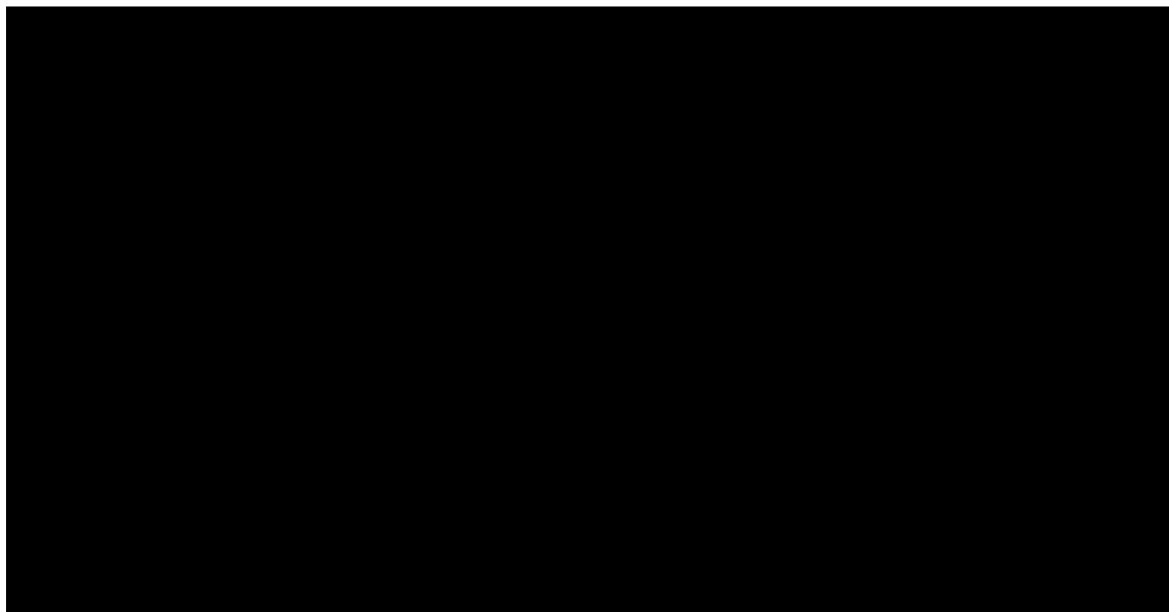
Pre obe populácie platí, že v štádiu 2L PFS sa predpokladá rovnaká konštantná miera úmrtnosti pre všetky sledované liečby, odvodená zo štúdie RESONATE z ramena s ibrutinibom u podskupiny pacientov s 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami liečby. V štúdii bolo počas 347 paciento-rokov zaznamenaných 14 úmrtí, čo predstavuje ročnú mieru úmrtia na úrovni 4,03%. V modeli je miera úmrtia prepočítaná na pravdepodobnosť počas jedného cyklu.

V štádiu PPS sa v oboch populáciách predpokladá rovnaká konštantná miera úmrtnosti pre všetky sledované liečby, odvodená zo štúdie RESONATE z ramena s ibrutinibom u podskupiny pacientov s 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami liečby z obdobia po progresii ochorenia. V štúdii bolo počas 36 paciento-rokov zaznamenaných 17 úmrtí, čo predstavuje ročnú mieru úmrtia na úrovni 46,8%. V modeli je miera úmrtia prepočítaná na pravdepodobnosť počas jedného cyklu.

V oboch populáciách je úmrtie pacienta v modeli ohraničené všeobecnou mortalitou na základe úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2021.

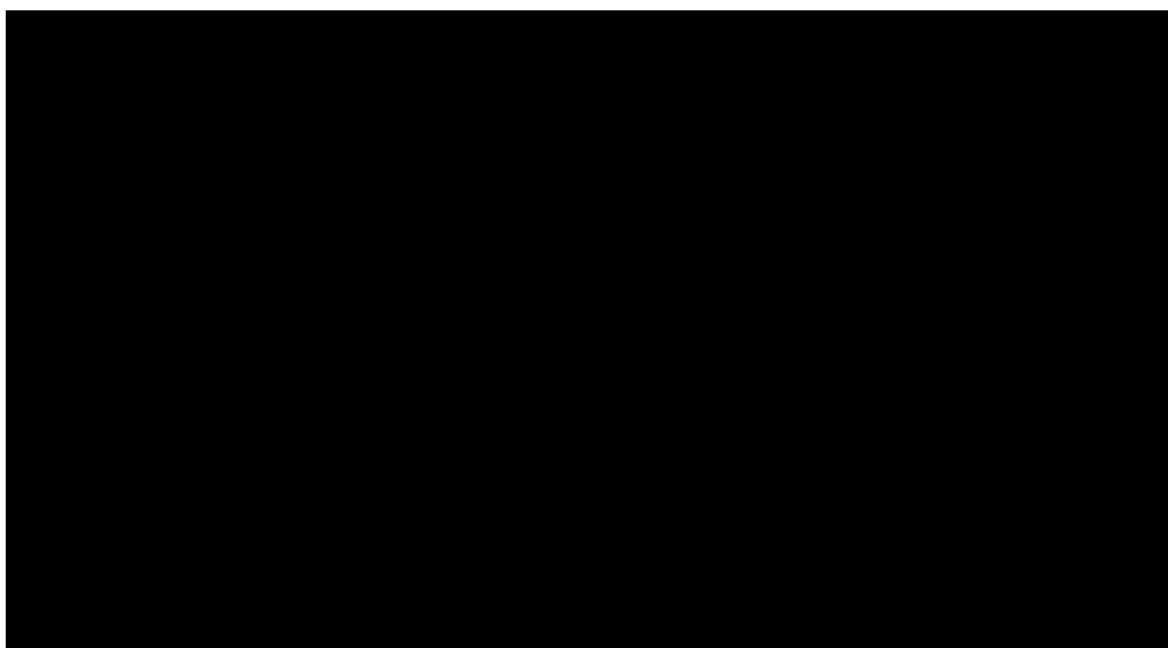
Krivka celkového prežívania (ovplyvnená PFS, PPS a čiastkovými rizikami úmrtí v jednotlivých stavoch) a K-M krivky zo štúdií ECOG-1912 a CAPTIVATE vo fit a unfit populácii sú zobrazené nižšie (Obrázok 15 a Obrázok 16).

Obrázok 15 Krivka OS a K-M dáta zo štúdií ECOG-1912 a CAPTIVATE vo fit populácii podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 16 Krivka prežitia a K-M dáta zo štúdie GLOW v štádiu v unfit populácii podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme v súlade s hodnotením NICE. Generovanie prínosu v mortalite na základe prínosu v PFS a tiež spôsob zapracovania mortality do modelu považujeme za zdroje zásadnej neistoty v modeli.

Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Štandardom v onkológii je odvodzovanie prínosu na základe celkového prežívania vychádzajúceho zo štúdie. Odvodenie prínosu v mortalite na základe PFS zvykne byť akceptované v prípadoch, keď sú dáta

o celkovom prežívaní zo štúdie nezrelé napriek niekoľkoročnému sledovaniu – to je aj prípad dát zo štúdií CAPTIVATE a GLOW. Napriek akceptovaniu použitého prístupu konštatujeme zásadnú neistotu.

- Vo fit populácii v štádiu 1L-PFS akceptujeme mieru úmrtnosti odvodenú z ramena FCR zo štúdie ECOG-1912, avšak použitý spôsob je spojený so zásadnou neistotou. V anglickom NICE [56] DR modeloval celkové prežívanie rovnakým spôsobom a tento prístup bol akceptovaný. Neistotu konštatujeme z dôvodu použitia údajov z externej štúdie (ECOG-1912 namiesto CAPTIVATE), údaje pochádzajú z ramena FCR a sú použité pre všetky ramená v modeli.

V unfit populácii v štádiu 1L-PFS akceptujeme mieru úmrtnosti odvodenú z ramena obinutuzumab + chlorambucil zo štúdie GLOW v súlade s hodnotením NICE [56], rovnako je však tento postup spojený so zásadnou neistotou. Neistota vyplýva z projekcie rovnakej miery úmrtnosti za všetky ramená v modeli. Zdrojové dáta pochádzajú z ramena obinutuzumab + chlorambucil. Z najnovších dát zo štúdie GLOW (data cut-off august 2022) vyplýva v tomto štádiu bol pozorovaný ■ počet úmrtí v ramene IBR+VEN ako u obinutuzumab + chlorambucil. Počet úmrtí v tomto štádiu je nízky, odvodenie úmrtnosti je preto zaťažené ďalšou neistotou.

- V oboch populáciách v štádiách 2L PFS a PPS akceptujeme odvodzovanie miery úmrtnosti zo štúdie RESONATE z ramena s ibrutinibom v súlade s hodnotením NICE [56]. Neistotu konštatujeme z dôvodu použitia rovnakej projekcie pre všetky ramená. Ďalej tiež z dôvodu odvodenia miery úmrtnosti v oboch štádiách na základe podskupiny pacientov s 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami liečby, pričom v hodnotenom modeli sa uvažuje o jednej následnej línii liečby. Zároveň považujeme v klinickej praxi za nepravdepodobné, že fit aj unfit pacienti budú mať po prvej progresii rovnaké riziká úmrtia.

Prežívanie bez progresie

DR pri odvodzovaní HR z nepriamych porovnaní pre jednotlivé populácie použil 3 druhy prístupov: tzv. ATT, ATC, ATO, pričom v základnom scenári bol použitý ATC prístup (ktorý bol použitý vo všetkých prípadoch okrem režimu BR). ATC prístup vedie k použitiu priemerného účinku kontrolného ramena, ATT prístup k použitiu priemerného účinku hodnotenej intervencie a ATO priemerného účinku oboch ramien.

Prežívanie bez progresie sa medzi fit a unfit populáciou líši iba v štádiu 1L-PFS:

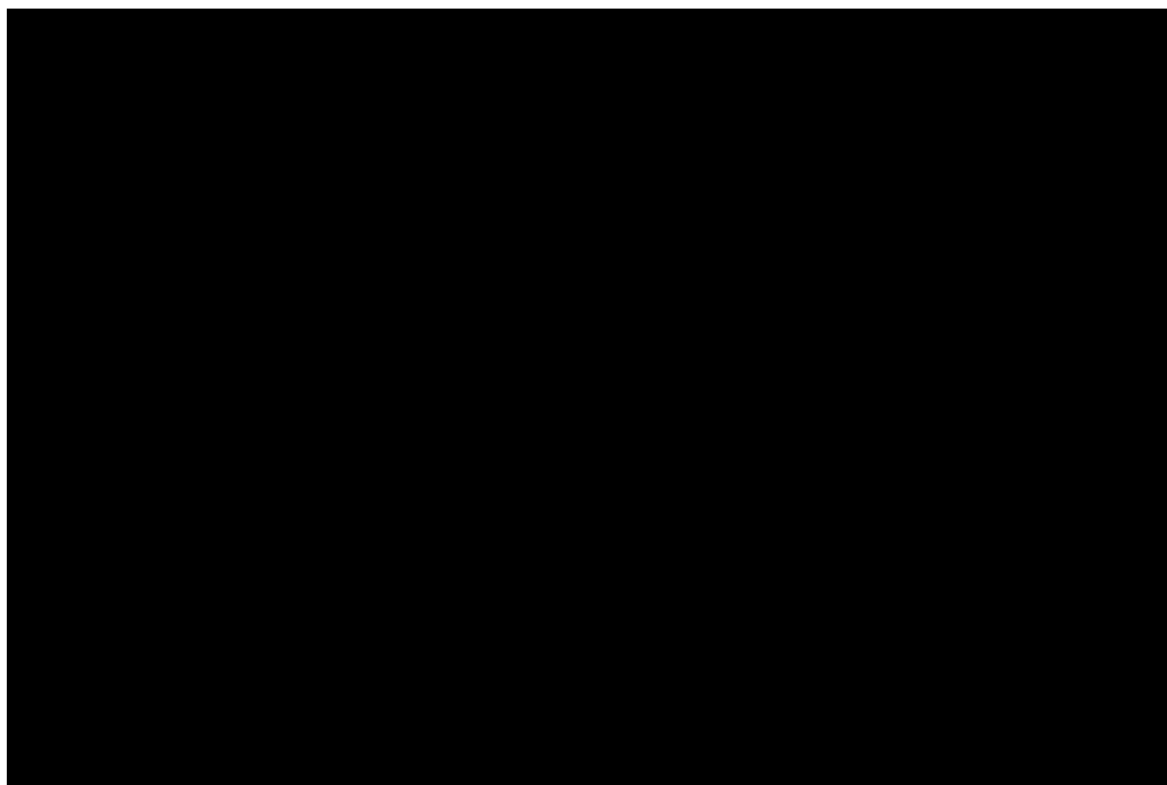
- Vo fit populácii bola ako referenčná PFS krivka použitá krivka pre liečebný režim FCR zo štúdie ECOG-1912. DR to odôvodňuje tým, že tento režim je považovaný za najrelevantnejší komparátor, má preň dlhodobé robustné dáta a súčasne dáta pre režim ibrutinib + venetoklax zo štúdie CAPTIVATE sú nezrelé. DR na jej extrapoláciu zvolil Weibullovu funkciu. AIC a BIC dáta sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 27). Modelovanie 1L PFS vo fit populácii zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie (viď Obrázok 17).

Tabuľka 28 Skóre AIC pre parametrizácie 1L PFS v modeli vo fit populácii.

Model	AIC	BIC
Exponential	■	■
Weibull	■	■
Log-logistic	■	■
Log-normal	■	■
Gamma	■	■
Gompertz	■	■

Zdroj: [3]

Obrázok 17 Voliteľné parametrizácie v štádiu 1L PFS vo fit populácii podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

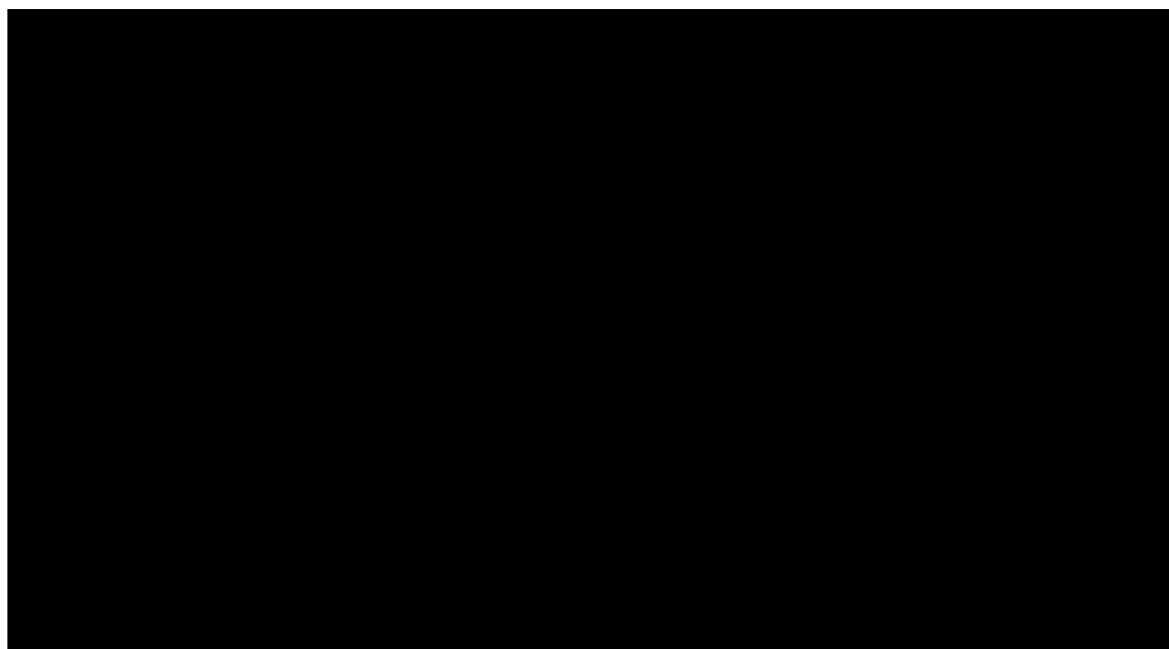
Krivky pre intervenciu a zvyšné komparátory DR naviazal cez HR, vychádzajúce z nepriamych porovnaní (viď Tabuľka 29, Obrázok 18). Krivka pre ibrutinib + venetoklax bola naviazaná na PFS krivku pre FCR cez ■■■, krivka pre BR cez HR = 1,59 [57]. DR predpokladá pre ibrutinib rovnakú účinnosť (rovnaké prežívanie bez progresie) ako pre režim ibrutinib + venetoklax v súlade s unfit populáciou (viď nižšie) a na modelovanie oboch liečiv bolo aplikované rovnaké HR.

Tabuľka 29 Pomery rizík použité v modelovaní 1L PFS vo fit populácii

Liečebný režim	HR v porovnaní s FCR
FCR	referenčná krivka
Ibrutinib+venetoklax	■■■
Bendamustin+rituximab	1,59
Ibrutinib	■■■

Zdroj: [3]

Obrázok 18 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 1L PFS vo fit populácii podľa DR



Poznámka: Weibull IBR + VEN je totožné s Weibull IBR

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

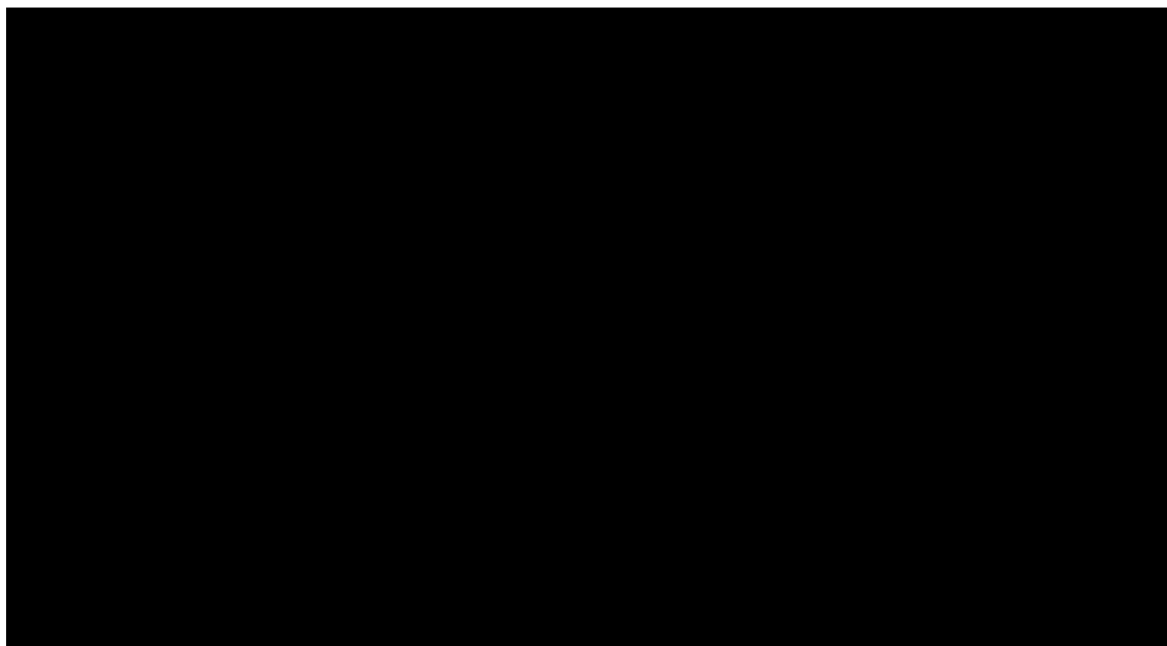
- V unfit populácii bola ako referenčná PFS krivka použitá krivka pre liečebný režim ibrutinib + venetoklax zo štúdie GLOW. DR na jej extrapoláciu zvolil exponenciálnu funkciu. AIC a BIC dáta sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 30). Modelovanie 1L PFS v unfit populácii zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie (viď Obrázok 19).

Tabuľka 30 Skóre AIC pre parametrizácie 1L PFS v modeli v unfit populácii.

Model	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Log-logistic		
Log-normal		
Gamma		
Gompertz		

Zdroj: [3]

Obrázok 19 Voliteľné parametrizácie v štádiu 1L PFS v unfit populácii podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

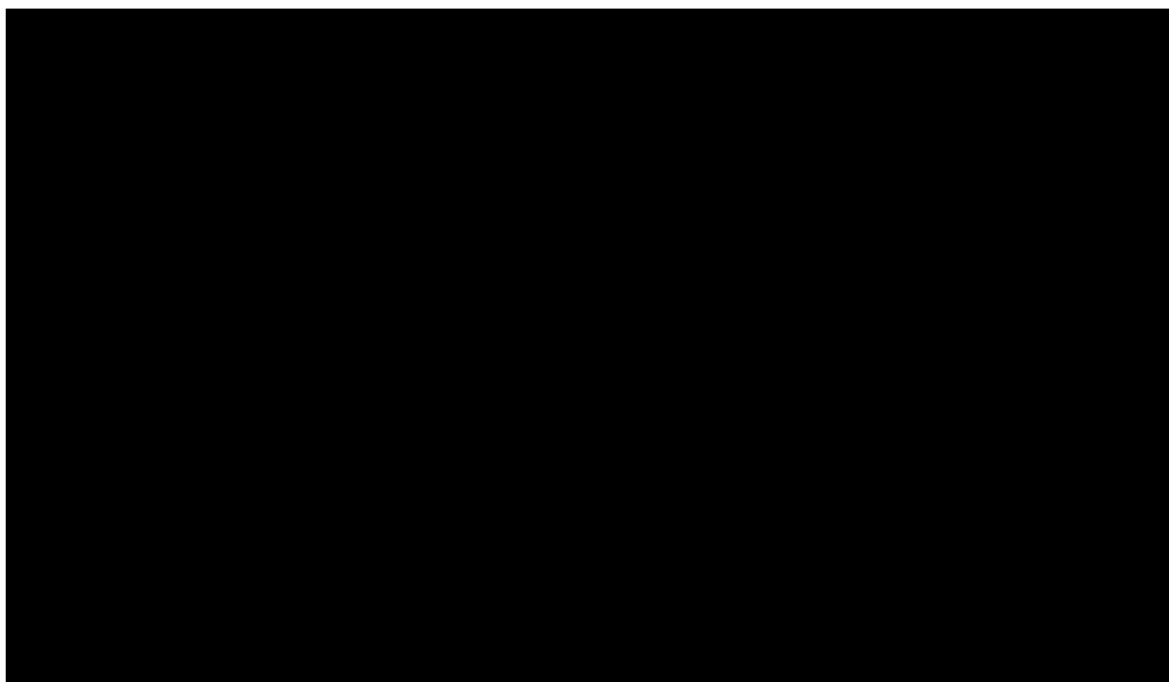
Krivky pre intervenciu a zvyšné komparátory DR naviazal cez HR, vychádzajúce z nepriamych porovnaní (viď Tabuľka 31, Obrázok 20). DR predpokladá pre liečbu ibrutinibom a akalabrutinibom rovnakú účinnosť (rovnaké prežívanie bez progresie) ako pre režim ibrutinib + venetoklax na základe nepriamych porovnaní a na modelovanie liečiv bolo využité rovnaké HR. Krivka pre BR bola naviazaná na PFS krivku pre ibrutinib + venetoklax cez HR = ■■■, krivka pre VEN+OBI cez HR = ■■■.

Tabuľka 31 Pomery rizík použité v modelovaní 1L PFS v unfit populácii

Liečebný režim	HR v porovnaní s IBR+VEN
Ibrutinib+venetoklax	referenčná krivka
Ibrutinib	1,00
Venetoklax+obinutuzumab	■■■
Akalabrutinib	1,00
Bendamustin+rituximab	■■■

Zdroj: [3]

Obrázok 20 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 1L PFS v unfit populácii podľa DR



Poznámka: Exponential IBR + VEN je totožné s Exponential IBR a Exponential ABR

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

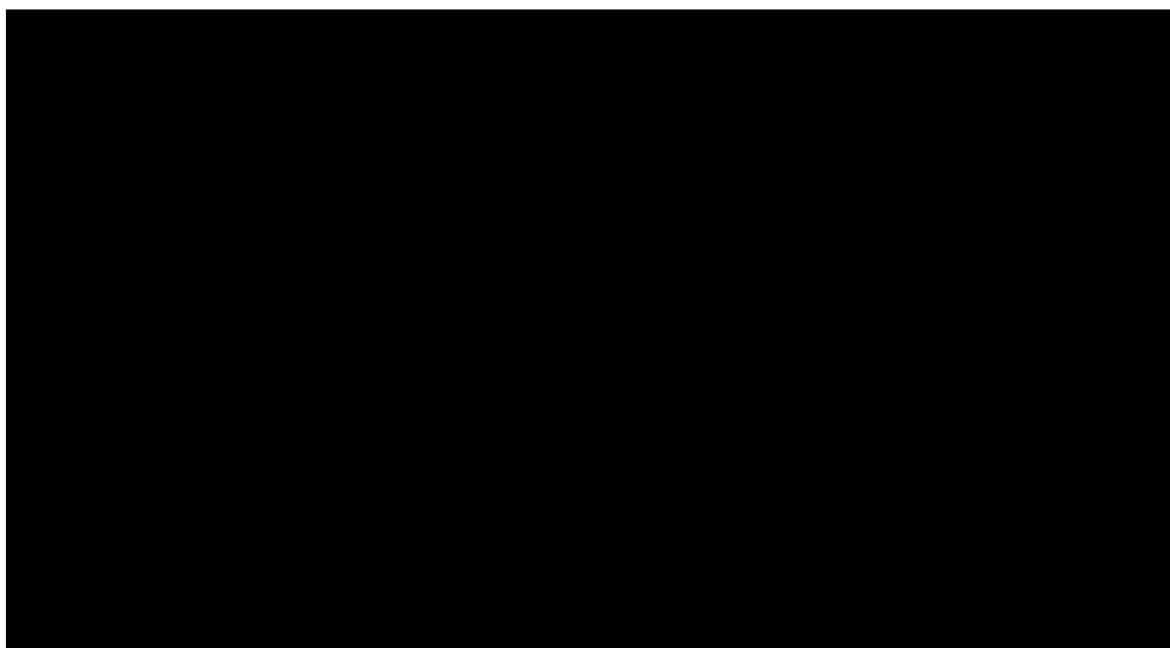
V štádiu 2L PFS pre obe populácie DR predpokladá rovnakú konštantnú mieru progresie pre liečivá IBR a VEN+OBI, VEN v monoterapii, odvodenú zo štúdie RESONATE pri podskupine pacientov s 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami liečby. Pre režim BR používa HR=■ na základe výsledkov štúdie ASCEND. [58]. Tabuľka 33, Tabuľka 34 a Obrázok 23, Obrázok 24 zobrazujú použité HR pre obe populácie. DR na extrapoláciu zvolil exponenciálnu funkciu. AIC a BIC dáta sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 32). Modelovanie 2L PFS v oboch populáciách zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie (Obrázok 21, Obrázok 22).

Tabuľka 32 Skóre AIC pre parametrizácie 2L PFS v modeli.

Model	AIC	BIC
Exponential	■	■
Weibull		
Log-logistic		
Log-normal		
Gamma		
Gompertz		

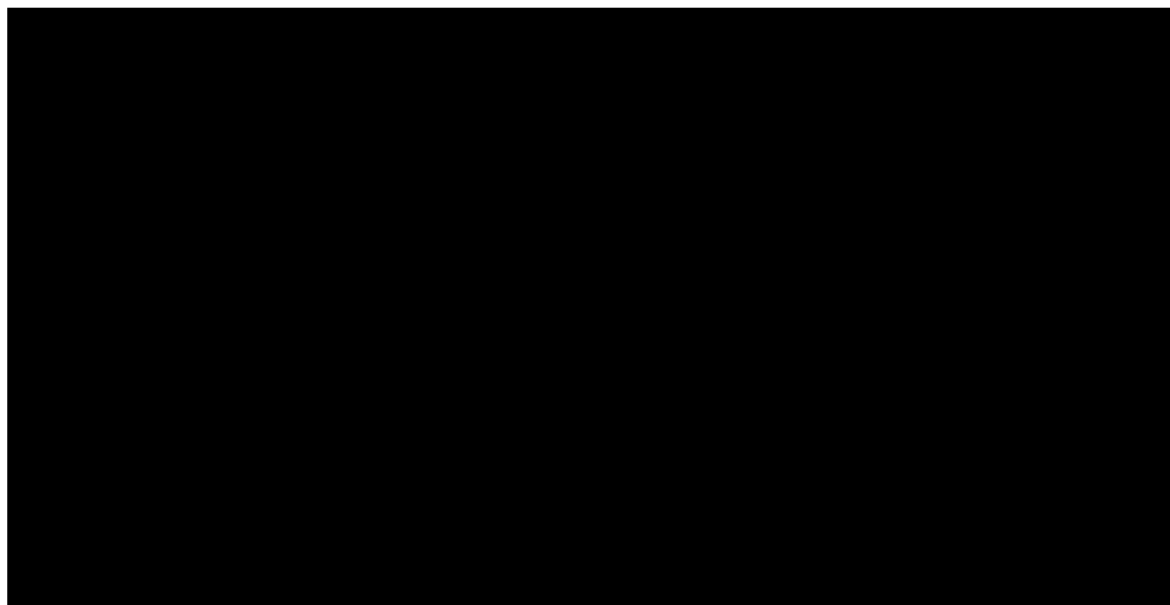
Zdroj: [3]

Obrázok 21 Voliteľné parametrizácie v štádiu 2L PFS vo fit populácii podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 22 Voliteľné parametrizácie v štádiu 2L PFS v unfit populácii podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

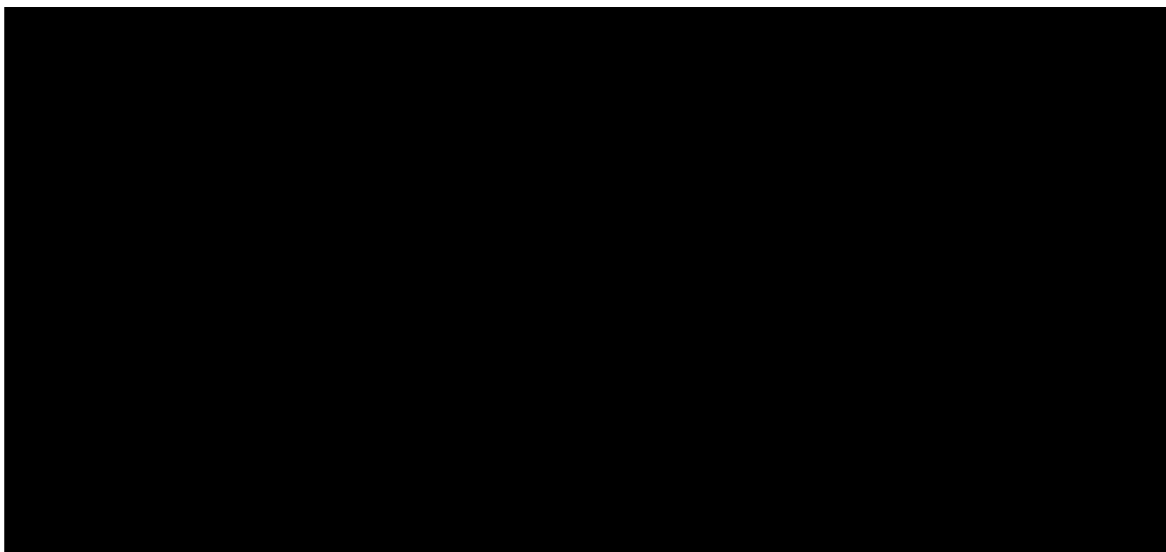
Tabuľka 33 Pomery rizík použité v modelovaní 2L PFS vo fit populácii

Liečebný režim	HR v porovnaní s IBR
Ibrutinib+veneoklax	1,00
FCR	■ *
Bendamustine+ rituximab	1,00
Ibrutinib	■ *

* Hodnoty sú ovplyvnené zložením následnej liečby

Zdroj: [3]

Obrázok 23 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 2L PFS vo fit populácii podľa DR



Poznámka: Exponential IBR + VEN je totožné s Exponential BR

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

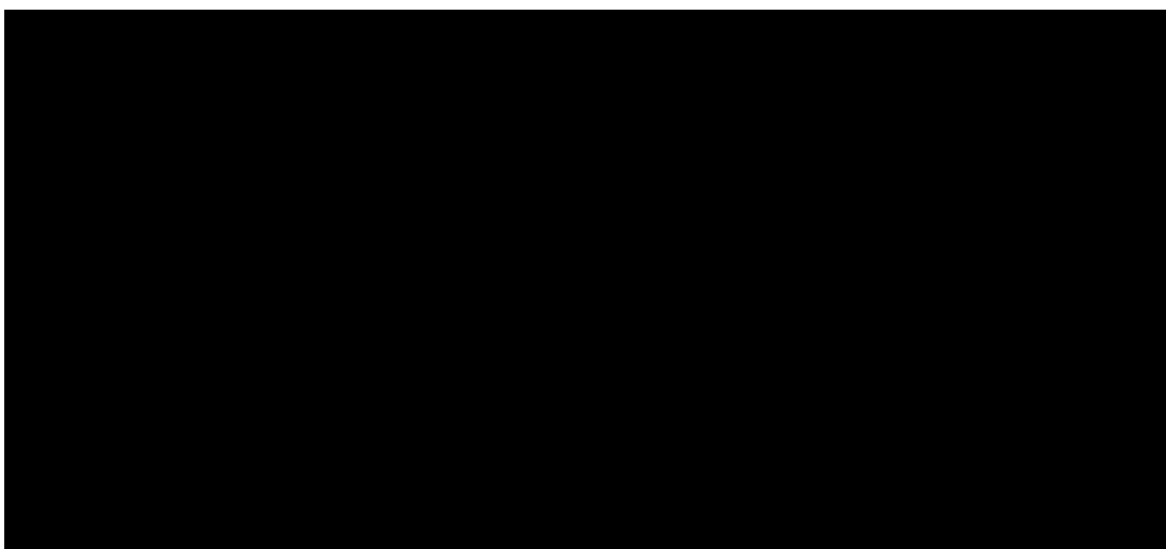
Tabuľka 34 Pomery rizík použité v modelovaní 2L PFS v unfit populácii

Liečebný režim	HR v porovnaní s IBR
Ibrutinib+veneoklax	1,00
Ibrutinib	*
Venetoklax+obinutuzumab	*
Akalabrutinib	1,00
Bendamustine+ rituximab	1,00

* Hodnoty sú ovplyvnené zložením následnej liečby

Zdroj: [3]

Obrázok 24 PFS krivky pre intervenciu a komparátory v štádiu 2L PFS v unfit populácii podľa DR



Poznámka: Exponential IBR + VEN je totožné s Exponential BR a Exponential ABR

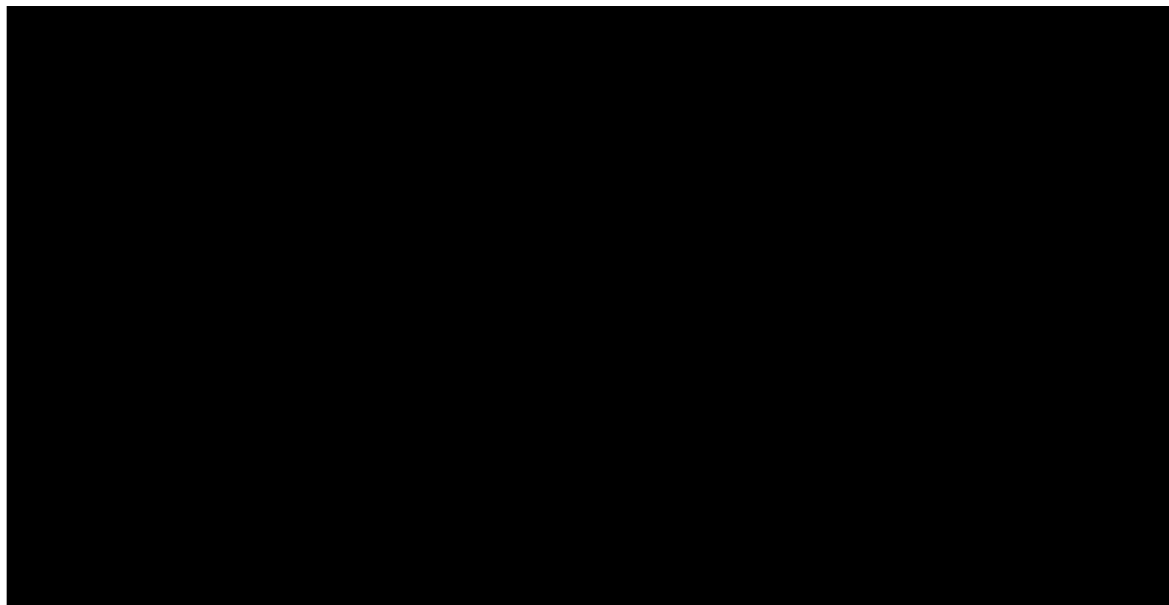
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitý ATC prístup (ktorý bol použitý vo všetkých prípadoch okrem režimu BR) v súlade s hodnotením NICE. Na základe výsledkov alternatívneho scenára s využitím ATT prístupu NICE konštatoval, že tento scenár vedie k podobným výsledkom a ATC prístup je akceptovateľný. NICE upozorňuje na neistotu v nepriamom porovnaní, ktorá vychádza z nekonzistentnosti medzi výsledkami ATC a ATT prístupov. NIHO sa stotožňuje s hodnotením NICE [59].
- Vo fit populácii hodnotíme odvodzovanie prínosu v štádiu 1L PFS nasledovne:
 - **Akceptujeme** Weibullov model použitý v základnom scenári vzhľadom na najlepší štatistický a vizuálny fit. Rovnaký model bol použitý v NICE hodnotení, pričom NICE ho akceptoval [56, str. 422].
 - **Akceptujeme** použitie FCR krivky ako referenčnú krivku. FCR ako referenčná krivka bola použitá aj v hodnotení NICE. Neistotu konštatujeme z dôvodu použitia nezrelých údajov z externej štúdie (ECOG-1912) namiesto CAPTIVATE.
 - **Akceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi FCR a IBR+VEN. Použitý prínos je modelovaný na základe ATC prístupu použitého v nepriamych porovnaníach a je v súlade s hodnotením NICE [56, str. 84].
 - **Akceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi FCR a IBR a predpoklad rovnakej účinnosti medzi IBR+VEN a IBR na základe výsledkov nepriamych porovnaní.
 - **Akceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi FCR a BR. Použitý prínos je odvodený na základe výsledkov štúdie CLL10.
- V unfit populácii hodnotíme odvodzovanie prínosu v štádiu 1L PFS nasledovne:
 - **Neakceptujeme** exponenciálny model použitý v základnom scenári. Vyberali sme medzi exponenciálnou a Gompertzovou parametrizáciou (viď Obrázok 25). Na základe AIC a BIC dát a vizuálneho fitu považujeme za vhodnejšiu parametrizáciu pomocou Gompertzovej funkcie, ktorú sme nastavili. Zároveň konštatujeme, že vizuálne fity sú celkovo ťažko analyzovateľné a neodpovedajú dobre K-M dátam. Nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o 22,6-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

Obrázok 25 Exponenciálna a Gompertzova parametrizácia prežívania bez progresie podľa DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

- **Akceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi IBR+VEN a IBR a predpoklad rovnakej účinnosti medzi nimi. Použitý prínos je modelovaný na základe výsledkov nepriamych porovnaní.
- **Neakceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi IBR+VEN a VEN+OBI. DR naviazal liečebný režim VEN+OBI cez HR=■, pričom tento scenár predstavuje úpravu všetkých charakteristik a v hodnotení NICE bol použitý iba ako alternatívny scenár. Okrem toho NICE v alternatívnom scenári použil aj neupravené HR vychádzajúce zo štúdie (HR=■). Základný scenár použitý

a akceptovaný v NICE bol adjustovaný pre 4 charakteristiky: vek, skóre ECOG, skóre kumulácie ochorení (CIRS, z angl. Cumulative Illness Rating Scale) a mutačný status TP53, pričom konečná hodnota predstavovala HR=■ [56, str. 85,152]. Nastavenie sme preto upravili na HR totožnú so základným scenárom v NICE. Nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o 27,9-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

- **Akceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi IBR+VEN a ABR a predpoklad rovnakej účinnosti medzi nimi. IBR+VEN dosiahol v nepriamom porovnaní numericky lepší vplyv na PFS, rozdiel nebol štatisticky signifikantný.
- **Akceptujeme** odvodzovanie prínosu medzi IBR+VEN a BR. Použitý prínos je modelovaný na základe ATT prístupu použitého v nepriamych porovnaníach, pričom v ostatných prípadoch DR použil ATC prístup. Konštatujeme, že použitý prínos predstavuje v rámci možných prístupov najviac konzervatívny scenár klinickej účinnosti (ATT HR=■, ATC HR=■, ATO HR=■).
- V oboch populáciách hodnotíme odvodzovanie prínosu v štádiu 2L PFS nasledovne:
 - **Akceptujeme** exponenciálny model použitý v základnom scenári vzhľadom na najlepší štatistický a klinicky plauzibilný fit. Rovnaký model bol použitý v NICE hodnotení, pričom NICE ho akceptoval [56, str. 419].
 - **Akceptujeme, avšak s neistotou**, odvodzovanie prínosu pre všetky sledované liečby. V rámci výzvy č. 2 sme žiadali DR o úpravu účinnosti jednotlivých liečiv v následných líniiach liečby pomocou HR v súlade s klinickými štúdiami. DR sa vyjadril, že trvá na svojom nastavení rovnakého prežívania pre následné liečby IBR a VEN+OBI na základe NICE vyjadrenia. NICE sa s daným nastavením stotožnil aj z dôvodu, že stanovenie účinku medzi týmito liečbami je problematické kvôli slabému prekryvaniu medzi populáciami v štúdiách MURANO (VEN+OBI vs. VEN+rituximab pri recidivujúcom/refraktérnom (R/R) CLL a RESONATE [56, str. 294]. DR trvá na svojom nastavení predpokladu rovnakého prežívania pre následnú liečbu účinnou látkou venetoklax z dôvodu podobnosti s kombináciou venetoklax+rituximab. NIHO akceptuje argumentáciu DR.
Akceptujeme odvodzovaný prínos medzi IBR a BR.
 - **Nastavenia sú spojené so zásadnou neistotou.** Neistota vyplýva z použitia rovnakej účinnosti jednotlivých liečob, taktiež z rovnakého rizika progresie pri skorom aj neskorom relapse. Neistotu konštatujeme aj z dôvodu odvodzovania miery progresie na základe podskupiny pacientov s 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami liečby, pričom v hodnotenom modeli sa uvažuje o jednej následnej línii liečby.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

V oboch populáciách v štádiu 1L PFS je v modeli voliteľné zahrnutie vyprchania prínosu, pričom je možné zadanie začiatku vyprchania prínosu a dĺžku trvania vyprchania, pričom v takomto scenári sa prioritne počíta s začatím vyprchania prínosu medzi 5.-10. rokom a 10.-15. rokom. V základnom modeli je nastavenie vypnuté.

V oboch populáciách v štádiu 2L PFS DR predpokladá, že prínos jednotlivých liečiv nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nevyprchanie prínosu v štádiu 1L PFS z nasledujúcich dôvodov:
 - V anglickom NICE bolo vyprchanie prínosu diskutované s viacerými klinickými odborníkmi, pričom prevažná väčšina uviedla, že je ťažké predpovedať čas vyprchania prínosu. Na základe vyjadrení DR upravil model na 2 rôzne scenáre tak, aby prínos nevyprchal a použité HR IBR+VEN vs. FCR sa uplatňovalo na neurčito, prípadne aby došlo k lineárnemu zvyšovaniu HR IBR+VEN vs. FCR z použitej hodnoty na hodnotu 1 počas definovaného obdobia - čo by znamenalo ekvivalentný účinok medzi IBR+VEN a FCR na konci obdobia. NICE pracoval s viacerými definovanými obdobiami: vyprchanie medzi 5.-15. rokom, 5.-10. rokom a 10.-20. rokom, pričom začiatok vyprchania prínosu po 5. rokoch pokladá za konzervatívny scenár a NICE pri rozhodovaní bral do úvahy všetky scenáre [56, str. 273-275; 59, str. 10].
 - Z klinickej praxe nie je zrejmé, či účinok liečby VEN+OBI s fixnou dĺžkou (15 cyklov, čo predstavuje približne 14 mesiacov) bude pretrvávajúť dlhšiu dobu (viac než 10 rokov).
 - V kontexte všetkých neistôt (chýbajúce OS, nezrelé dáta OS aj PFS) preferujeme konzervatívne nastavenie.

Z toho dôvodu sme v modeli nastavili vyprchanie prínosu medzi 10-20. rokom liečby.

- Vo fit populácii nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči FCR o 12,4-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- V unfit populácii nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o 43 eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- **Akceptujeme** nevypychanie prínosu v štádiu 2L PFS. Konštatujeme neistotu v pretrvaní účinku liečby z dôvodu chýbajúcich dát z dlhodobého sledovania.

5.2.5. Údaje o kvalite života

Pri oboch populáciách v štádiu 1L PFS DR vychádzal z hodnôt kvality života meraných v štúdii GLOW, čo zdôvodňuje absenciou meraní kvality života v štúdii CAPTIVATE. V štúdii GLOW bola nameraná hodnota kvality života pacienta v zdravotnom stave pred progresiou 0,813. Keďže medián veku pacienta v štúdii GLOW bol 71 rokov (unfit populácia), vo fit populácii (medián veku 58 rokov) DR hodnoty primerane navýšil (multiplikatívne) vzhľadom na kvalitu života všeobecnej populácie (podľa štúdie Hernández Alava et al. [60]) na hodnotu 0,861.

Pri oboch populáciách v štádiu 2L PFS DR upravil hodnotu utility na základe výzvy č.2, pričom vychádzal zo štúdie GLOW, kde je utilita pacienta vo veku 71 rokov ■■■.

Pri oboch populáciách v štádiu PPS DR vychádzal z publikovaných zdrojov [61,62, žiadosť lieku Imbruvica s ID 22613], kde bola hodnota kvality života 0,600. Keďže medián veku v použitých zdrojoch bol 68 rokov, DR hodnoty vo fit aj unfit populácii primerane navýšil (multiplikatívne) vzhľadom na kvalitu života všeobecnej populácie (podľa štúdie Hernández Alava et al. [60]) na hodnotu (viď Tabuľka 35).

Tabuľka 35 Hodnoty kvality života použité v modeli vo fit aj unfit populácii

Zdravotný stav	fit populácia	unfit populácia	Zdroj
pred progresiou (1L PFS)	0,861	0,813	štúdia GLOW a prepočet podľa Hernández Alava et al. [60]
po prvej progresii (2L PFS)	■■■	■■■	Štúdia GLOW
po následnej progresii (PPS)	0,626	0,591	[61,62, žiadosť lieku Imbruvica s ID 22613] a prepočet podľa Hernández Alava et al. [60]
zníženie kvality života v dôsledku intravenózneho podania lieku	-0,04	-0,04	[62, žiadosť lieku Imbruvica s ID 22613]

Zdroj: [3]

Zároveň v oboch populáciách dochádza k poklesu utility v dôsledku intravenózneho (IV) podania lieku. K tomuto poklesu dochádza pri každom i.v. podaní lieku. Napríklad, ak je liek i.v. podaný 3x za cyklus, dôjde k poklesu utility o -0,12. Okrem toho kvalita života pacienta klesá v dôsledku výskytu nežiaducich udalostí počas štádia 1L PFS, pričom dekrement sa uplatňuje jednorazovo na začiatku liečby a dĺžka nežiaducich účinkov je 14 dní. V nasledujúcej tabuľke sú uvedené použité disutility vplyvom nežiaducich účinkov (Tabuľka 36). DR v modeli aplikoval vplyv veku na utilitu na základe metodiky Hernández Alava et al. [60].

Tabuľka 36 Zníženie kvality života v súvislosti s nežiaducimi účinkami

Nežiaduci účinok	Zníženie kvality života	Zdroj
anémia	-0,09	[63]
hnačka (diarea)	-0,08	[63]
infekcia	-0,195	[64]
leukocytopénia	-0,163	Predpoklad rovnakej ako neutropénia
lymfocytopénia	-0,163	Predpoklad rovnakej ako neutropénia
lymfocytóza	-0,163	Predpoklad rovnakej ako neutropénia
neutropénia	-0,163	[64]
trombocytopénia	-0,108	[64]

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použité disutility v dôsledku intravenózneho (i.v.) podania lieku. V anglickom NICE bolo dekrement aplikovaný rovnakým spôsobom – dochádzalo k poklesu pri každom i.v. podaní lieku. Toto nastavenie bolo v NICE akceptované [56, str. 169].
- Akceptujeme použité disutility v dôsledku nežiaducich udalostí v súlade s hodnotením NICE [56, str. 168] a citovanými publikáciami.
- Akceptujeme použité utility v jednotlivých štádiách v súlade s hodnotením NICE [56, str. 169, 611].
- Akceptujeme metodiku Hernández Alava et al. [60] na výpočet vplyvu veku na utilitu. Štandardne aplikujeme metodiku podľa Ara a Brazier [65], avšak obidve metodiky dosahujú podobné výsledky vplyvu veku na utilitu u mužov aj u žien. Metodika bola akceptovaná aj v NICE [56].

5.2.6. Náklady

Čas do ukončenia liečby

V oboch populáciách v štádiu 1L PFS DR modeloval čas do ukončenia liečby rovnakým spôsobom: pri fixných režimoch (fit populácia: IBR+VEN, FCR, bendamustín+rituximab; unfit populácia: ibrutinib+venetoklax, venetoklax+obinutuzumab, bendamustín+rituximab) pacienti užívajú režimy buď počas celej predpísanej doby alebo kým nesprogredujú (na základe krivky PFS). Pri kontinuálnej liečbe (fit populácia: ibrutinib; unfit populácia: ibrutinib, akalabrutinib) je v modeli voliteľné nastavenie medzi užívaním liečby do progresie (na základe krivky PFS) a použitím mediánu TTD. V základnom modeli je navolené užívanie do progresie, modelované na základe krivky PFS.

V oboch populáciách v štádiu 2L PFS je nastavené zotrvanie na liečbe do progresie ochorenia. V rámci výzvy č. 2 DR dodal doplnkový scenár, v ktorom DR aplikoval pomer mediánu PFS a TTD na základe štúdie RESONATE [66]. V štúdiu bol dosiahnutý medián PFS 44,1 mesiacov a medián zotrvania na liečbe 41 mesiacov. Na základe toho DR pri zapnutí nastavovania predpokladá, že pacient užíva liečbu 93% času z času bez progresie (41/44,1), pričom bol tento podiel pacientov bol aplikovaný nasledovne: 100% do ukončenia každej fixne trvajúcej liečby (teda cca do 2 rokov) a 93% následné obdobie po ukončení každého fixného režimu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Modelovanie času do progresie považujeme za zdroj neistoty v modeli. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie času do ukončenia liečby pri kontinuálnej liečbe na základe PFS v štádiu 1L PFS v oboch populáciách. Napríklad vo fit populácii v 90. cykle (po 6,9 roku) je na liečbe ■■■% pacientov, v 167. cykle (po 12,8 roku) je na liečbe ■■■% pacientov. Použité nastavenie pravdepodobne nadhodnocuje užívanie kontinuálnej liečby a nezodpovedá klinickej praxi, kedy pacienti ukončujú liečbu aj z dôvodu neakceptovateľnej toxicity alebo z ďalších dôvodov. Ako voliteľnú možnosť model obsahuje použitie mediánu TTD, pričom medián TTD predstavuje 10 mesiacov. Takýto scenár pokladáme pri kontinuálnej liečbe za príliš podhodnocujúci dĺžku liečby. Z toho dôvodu sme pre všetky kontinuálne liečby (IBR, ABR) aplikovali krivky TTD pre fit aj unfit populáciu z pôvodného modelu Imbruvica 1L (v monoterapii).
 - Vo fit populácii nastavenie zvýšilo inkrementálne náklady na IBR+VEN voči IBR o 47,9-tisíc eur.
 - V unfit populácii nastavenie zvýšilo inkrementálne náklady na IBR+VEN voči IBR o 166,7-tisíc eur a voči ABR o 117,5-tisíc eur.
- **Neakceptujeme** modelovanie času do ukončenia liečby pri kontinuálnej liečbe na základe PFS v štádiu 2L PFS v oboch populáciách. Hodnoty sa zdajú príliš vysoké a model neuvažuje o možnostiach ukončenia pacienta z dôvodov iných ako progresia (napr. neakceptovateľná toxicita), čím nezodpovedá klinickej praxi. Napríklad vo fit populácii v 90. cykle (po 6,5 roku od progresie) je na liečbe ešte ■■■% pacientov a v 167. cykle (po 12,8 roku od progresie) je na liečbe ešte ■■■% pacientov. Klinickí odborníci sa vyjadrili, že dlhodobá liečba je spojená so zvýšenou toxicitou, preto dôvody ukončenia liečby budú v praxi aj iné ako progresia a úmrtie. NIHO zvažovalo možnosť pridania TTD pre fit aj unfit populáciu z pôvodného modelu k Imbruvica R/R CLL, ale tiež neobsahoval projekciu celého TTD, keďže od určitého cyklu model pokračoval podľa PFS. Z toho dôvodu v NIHO nastavení preferujeme doplnkový scenár, dodaný od DR v rámci výzvy č. 2. Máme za to, že doplnkový scenár o čosi lepšie zodpovedá očakávanej klinickej praxi, stále však zotrvanie na liečbe môže byť nadhodnotené, na základe čoho konštatujeme neistotu. Zároveň

konštatujeme, že nastavenie dĺžky druholíniovej liečby má významný dopad na výsledok, keďže DR predpokladá rozdielne zloženie následnej liečby medzi intervenciou a komparátormi.

- Vo fit populácii nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči FCR o 1,9-tisíc eur.
- V unfit populácii nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o 7,1-tisíc eur.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch, s výnimkou úhrady za lieky a ich administráciu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- Nastavenie je v súlade s hodnotením NICE, kde boli náklady a prínosy modelované s korekciou na polovicu cyklu, s výnimkou nákladov na liečbu a administráciu liečob, keďže sa predpokladá, že nastanú na začiatku každého modelového cyklu. Takéto nastavenie zodpovedá nastaveniu v hodnotenom modeli.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia intervencie a komparátorov podľa stavu očakávanému k 1.1.2023 (na základe právoplatného rozhodnutia o revízii úhrad s vykonateľnosťou v zozname kategorizovaných liekov od 1.1.2023). DR zároveň upozorňuje, že zohľadňujú cenové návrhy z 10/2022 podané držiteľmi registrácií liekov z dôvodu medzinárodného referencovania v konaní ID26626. Použité náklady sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 32).

Tabuľka 37 Liečivá a jednotkové náklady používané v modeli v 1L a 2L liečby

Liek (liečivo)	Balenie	Úhrada za balenie
Ibrutinib 1L monoterapia	30x420 mg	5 739,07 €
Ibrutinib 1L v kombinácii	30x420 mg	5 739,07 €
Ibrutinib R/R*	30x420 mg	■ €
Venetoklax	14x10 mg	73,14 €
Venetoklax	7x50 mg	179,23 €
Venetoklax	7x100 mg	328,16 €
Venetoklax	14x100 mg	656,32 €
Venetoklax	112x100 mg	5 250,53 €
Akalabrutinib	60x 100 mg	2 550,00 €
Fluradabín	15x10 mg	368,84 €
Cyklofosfamid	50x50 mg	57,04 €
Rituximab [#]	100 mg	115,49 €
Rituximab [#]	500 mg	577,34 €
Bendamustín	20 mg	24,99 €
Bendamustín	100 mg	99,89 €
Obinituzumab	25 mg/ml	2984,03 €

*CLL po relapse, z angl. relapsed/refractory (RR) CLL

[#] Vo farmako-ekonomickom rozbere je uvedená úhrada 133,20 € pre Rituximab 100 mg a úhrada 665,90 € pre Rituximab 500 mg v režime venetoklax+rituximab. V modeli sú uvedené náklady spomínané v tabuľke.

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité dávkovanie liečiv. Dávkovanie je v súlade s SPC jednotlivých liečiv.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady za liek Gazyvaro (liečivo obinituzumab). Náklady sme upravili podľa dohodnutej verejnej úhrady lieku vo výške ■ eur. V unfit populácii nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o ■ eur.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady za liek Imbruvica (liečivo ibrutinib) v 1. línii monoterapie. Náklady sme upravili podľa dohodnutej verejnej úhrady lieku vo výške ■ eur.
 - Vo fit populácii nastavenie zvýšilo inkrementálne náklady IBR+VEN voči IBR o ■ eur.
 - V unfit populácii nastavenie zvýšilo inkrementálne náklady IBR+VEN voči IBR o ■ eur.

Náklady na následnú liečbu

DR uvažuje o jednej následnej liečbe pacienta, ktorá nasleduje hneď po progresii ochorenia. Zloženie následnej liečby odvodzuje z prieskumu „Vybrané aspekty manažmentu liečby a zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou v podmienkach klinickej praxe na Slovensku“. V ramene IBR+VEN DR zloženie následnej liečby len predpokladal, pričom vychádzal zo zloženia následnej liečby po liečebných režimoch s fixným trvaním FCR a BR. Zloženie následnej liečby pre obe populácie je zobrazené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 38, Tabuľka 39). Náklady na lieky sa zhodujú s nákladmi použitými v predchádzajúcej línii liečby, viď vyššie (Tabuľka 32).

Tabuľka 38 Zloženie následnej liečby vo fit populácii

	Druhá línia liečby			
Prvá línia liečby ↓	Ibrutinib	Venetoklax + Rituximab	Venetoklax	Bendamustín + Rituximab
Ibrutinib + Venetoklax	■	■	■	■
FCR	■	■	■	■
Bendamustín + Rituximab	■	■	■	■
Ibrutinib	■	■	■	■

Zdroj: [3]

Tabuľka 39 Zloženie následnej liečby v unfit populácii

	Druhá línia liečby			
Prvá línia liečby ↓	Ibrutinib	Venetoklax + Rituximab	Venetoklax	Bendamustín + Rituximab
Ibrutinib + Venetoklax	■	■	■	■
Ibrutinib	■	■	■	■
Venetoklax + Obinutuzumab	■	■	■	■
Akalabrutinib	■	■	■	■
Bendamustín + Rituximab	■	■	■	■

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme, model sme upravili. Rozdelenie pacientov do následnej liečby akceptujeme, ale je spojené so zásadnou neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** začatie druholíniovej liečby hneď po progresii ochorenia. DR v hodnotení NICE nastavil začatie druholíniovej liečby po 14 cykloch, aby reflektoval klinickú prax, pričom NICE nastavenie akceptoval [56, str. 120, 418]. Z toho dôvodu sme nastavenie upravili a nastavili začatie druholíniovej liečby po 14 cykloch.
 - Vo fit populácii nastavenie zvýšilo ICUR IBR+VEN voči FCR o 8,7-tisíc eur.
 - V unfit populácii nastavenie zmenilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o 26,0-tisíc eur.
- **Akceptujeme** rozdelenie pacientov do následných liečob, pričom konštatujeme neistotu v rozdelení z dôvodu možnosti, že rozdelenie nemusí zodpovedať klinickej praxi. Potenciálne zmeny v zložení následnej liečby majú zásadný vplyv na výsledky nákladovej efektívnosti. Pri hodnotení sme brali do úvahy nasledovné skutočnosti:
 - Podľa indikačných obmedzení sa liečivá ibrutinib a venetoklax v následnej liečbe užívajú u pacientov, ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby. Máme za to, že pri fixnej terapii môže byť indikačné obmedzenie chápané 2 rôznymi spôsobmi: intervencie sa užívajú u pacientov, u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od začatia, prípadne skončenia predchádzajúcej liečby (fixné terapie majú väčšinou trvanie do 2 rokov).

- Klinický odborník B sa vyjadril, že pri relapse sa riadia podľa času relapsu: v prípade relapsu do 3 rokov ide o včasný, inak o neskorý relaps. Relaps do 6 mesiacov od ukončenia prvej línie alebo neodpovedanie na liečbu (tzv. „no response“) označujú odborníci ako refrakteritu. Odborník sa vyjadril, že v následnej terapii využívajú najmä kontinuálne ibrutinib, venetoklax alebo fixný režim venetoklax + rituximab, pri neskorom relapse režim BR. Po konzultácii dodal, že kontinuálna liečba je preferovaná pri pacientoch s kratšími intervalmi medzi relapsami (pričom funguje aj fixná); fixnú liečbu preferujú najmä v prvej línii liečby a pri neskorých relapsoch.
- Z vyjadrení klinického odborníka B a indikačných obmedzení liečiv ibrutinib a venetoklax vyplýva, že niektoré liečebné režimy (ibrutinib v monoterapii, venetoklax+rituximab, venetoklax v monoterapii) by mali byť používané iba pri refraktérnych pacientoch a/alebo skorom relapse do 18 mesiacov. Rozloženie pacientov v modeli nezodpovedá uvedenému vyjadreniu klinického odborníka B, ani indikačným obmedzeniam, napr. po 18 mesiacoch od začatia prvolíniovej terapie sa vo fit populácii v ramene IBR+VEN sprogredovalo ■■■% pacientov, v ramene FCR nachádza ■■■% pacientov, v unfit populácii v ramene IBR+VEN sprogredovalo ■■■% pacientov, v ramene BR ■■■% pacientov. Pri modelovanej progresii pacientov je podiel pacientov v následných líniiach liečby spomínanými režimami (ibrutinib v monoterapii, venetoklax+rituximab, venetoklax v monoterapii) výrazne nadhodnotený. Na druhú stranu, podľa vyjadrenia klinického odborníka B a prieskumu uskutočneného DR, by zníženie pacientov v týchto režimoch liečby a ich navýšenie v režime bendamustín+rituximab nezodpovedalo klinickej praxi.

Relatívna intenzita dávky

V oboch populáciách v štádiu 1L aj 2L PFS je v modeli voliteľné nastavenie medzi 100%-nou relatívnou intenzitou dávky (RDI, z angl. relative dose intensity) a intenzitou dávky vychádzajúcej z klinických štúdií, pričom v základnom modeli DR navolil 100%-nú relatívnu intenzitu dávky. Intenzity dávky vychádzajúce z klinických štúdií sú uvedené v tabuľkách nižšie pre fit (Tabuľka 40) a unfit populáciu (Tabuľka 41).

Tabuľka 40 Relatívne intenzita dávky vychádzajúca z klinických štúdií pre liečivá v štádiu 1L a 2L PFS vo fit populácii

Štádium	Liečba	Liečivo	RDI	Zdroj
1L PFS	IBR+VEN	Ibrutinib	■■■	štúdia CAPTIVATE
		Venetoklax	■■■	
	FCR	Fluradabín	94,3%	štúdia E1912
		Cyklofosamid	94,3%	
		Rituximab	94,3%	
	BR	Bendamustín	94,3%	predpoklad rovnakej RDI ako režim FCR
		Rituximab	94,3%	
	IBR	Ibrutinib	100%	predpoklad DR
2L PFS	IBR	Ibrutinib	94,5%	štúdia RESONATE
	VEN+OBI	Venetoklax	97,0%	NICE TA561
		Obinutuzumab	97,0%	
	VEN	Venetoklax	100%	predpoklad DR
	BR	Bendamustín	94,3%	predpoklad rovnakej RDI ako režim FCR
		Rituximab	94,3%	

Zdroj: [3]

Tabuľka 41 Relatívne intenzita dávky vychádzajúca z klinických štúdií pre liečivá v štádiu 1L a 2L PFS v unfit populácii

Štádium	Liečba	Liečivo	RDI	Zdroj
1L PFS	IBR+VEN	Ibrutinib	■	štúdia GLOW
		Venetoklax	■	
	IBR	Ibrutinib	94,5%	štúdia RESONATE predpoklad DR
	VEN+OBI	Venetoklax	100%	
		Obinutuzumab	100%	
	ABR	Akalabrutinib	99,2%	štúdia ELEVATE-TN
	BR	Bendamustín	94,3%	predpoklad rovnakej RDI ako režim FCR
		Rituximab	94,3%	predpoklad rovnakej RDI ako režim FCR
2L PFS	IBR	Ibrutinib	94,5%	štúdia RESONATE
	VEN+OBI	Venetoklax	97,0%	NICE TA561
		Obinutuzumab	97,0%	
	VEN	Venetoklax	100%	predpoklad DR
	BR	Bendamustín	94,3%	predpoklad rovnakej RDI ako režim FCR
		Rituximab	94,3%	

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- **Neakceptujeme** 100%-nú relatívnu intenzitu dávky v oboch populáciách. Model sme upravili a nastavili intenzitu dávky vychádzajúcu z klinických štúdií pre prvú aj druhú líniu liečby z dôvodu, že bližšie zodpovedá klinickej praxi. Takéto nastavenie DR zvolil aj v NICE hodnotení a NICE ho akceptoval [56, str. 173].
 - Vo fit populácii nastavenie znížilo ICUR IBR+VEN voči FCR o ■ eur.
 - V unfit populácii nastavenie znížilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o ■ eur.
- **Neakceptujeme** aplikáciu 100%-tnej RDI, čo DR odôvodnil v NICE hodnotení nedostatkom relevantných dát (fit populácia: ibrutinib v monoterapii, unfit populácia: venetoklax v monoterapii, VEN+OBI v štádiu 1L PFS). Pri úprave hodnôt sme prihliadali na RDI vychádzajúce z hodnôt v iných kombináciách na základe klinických štúdií (viď Tabuľka 42). Máme za to, že takto nastavené hodnoty bližšie odpovedajú klinickej praxi.
 - Vo fit populácii nastavenie spolu s nastavením RDI z klinických štúdií znížilo ICUR IBR+VEN voči FCR o ■ eur.
 - V unfit populácii nastavenie spolu s nastavením RDI z klinických štúdií znížilo ICUR IBR+VEN voči VEN+OBI o ■ eur.

Tabuľka 42 Relatívna intenzita dávky podľa NIHO

Populácia	Štádium	Liečba	Liečivo	Úprava RDI	Zdroj
Fit	1L PFS	IBR	Ibrutinib	■%	NIHO predpoklad rovnakej RDI ako IBR v režime IBR+VEN v 1L PFS
	2L PFS	VEN	Venetoklax	97,0%	NIHO predpoklad rovnakej RDI ako VEN v režime VEN+OBI v 2L PFS
Unfit	1L PFS	VEN+OBI	Venetoklax	■%	NIHO predpoklad rovnakej RDI ako VEN v režime IBR+VEN v 1L PFS
			Obinutuzumab	97,0%	NIHO predpoklad rovnakej RDI ako OBI v režime VEN+OBI v 2L PFS
	2L PFS	VEN	Venetoklax	97,0%	NIHO predpoklad rovnakej RDI ako VEN v režime VEN+OBI v 2L PFS

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Ostatné náklady

V oboch populáciách DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na manažment ochorenia, nežiaduce účinky, terminálnu starostlivosť, profylaxiu syndrómu z rozpadu nádoru (TLS, z angl. tumour lysis syndrome), ktoré získal z prieskumu „Vybrané aspekty manažmentu liečby a zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou v podmienkach klinickej praxe na Slovensku“. Prieskum získaval údaje pre ústavnú zdravotnú

starostlivosť na základe systému DRG [67] a výkony poskytované v rámci špecializovanej ambulantnej starostlivosti a spoločných vyšetrovacích a liečebných zložiek na základe Databázy jednotkových nákladov pre účely kategorizácie [68]. TLS je spojený s titračnou fázou liečby venetoklaxom. Vo fit populácii profylaxiu podstúpi 66,7% a v unfit populácii 62,3%, pričom DR vychádzal zastúpení pacientov z klinických štúdií.

- Náklady na profylaxiu neutropénie v prípade liečby režimami FCR a BR. Náklady zahŕňajú podanie G-CSF (filgrastimu) v dávke 5 µg/kg 6-krát počas jedného cyklu v priebehu liečby (6-tich cyklov) v celkovej výške 1 079,73 €.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neistotu konštatujeme v zastúpení pacientov s profylaxiou TLS, keďže zastúpenie nemusí zodpovedať klinickej praxi.
- V postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V oboch populáciách je v modeli voliteľné nastavenie zahrnutie odpadu pre orálne aj i.v. podanie liečiv, pričom v základnom modeli DR navolil zahrnutie odpadu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V anglickom NICE DR zahrnul náklady za wastage pre i.v. podanie lieku [56, str. 174]. NICE vo finálnom hodnotení zahrnul odpad aj pre lieky s perorálnym podaním [56, str. 360].
- Štandardne akceptujeme zahrnutie odpadu za lieky s perorálnym podaním vo forme pripočítania nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia, čím zohľadňujeme že pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu) ostáva v priemere polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už z VZP bola uhradená. Takéto nastavenie však s ohľadom na komplexnosť modelu nebolo v zákonomnom termíne z pohľadu NIHO možné aplikovať. Z toho dôvodu použitý spôsob zahrnutia odpadu akceptujeme.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier a aj výsledok prepočítava cez makro. Pri zmenách trvá prepočet niekoľko sekúnd. Model považujeme za štandardný.

Rozdelenie modelu

V modeli DR rozdeľuje populáciu na fit a unfit, pričom časť hárkov je spoločná pre obe populácie. Niektoré hárky neobsahujú označenie, že ide o unfit populáciu (napr. Cost & QALY Calculations, Model Engine, Cost calculations – sub trt), čo môže pôsobiť mätúco. Celkovo model obsahuje veľké množstvo hárkov, čo sťažuje orientáciu.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Vo fit populácii za základný scenár považujeme scenár predložený po výzve č. 1 a č.2. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 43), hodnotená intervencia IBR+VEN dosahuje ICUR voči FCR na úrovni 42 939 eur / 1 QALY, voči BR na úrovni 10 363 eur / 1 QALY a voči ibrutinibu je režim IBR+VEN dominantný, a preto je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie so všetkými komparátormi je 54 326 eur / 1 QALY).

Tabuľka 43 Výsledky základného scenára predloženého DR vo fit populácii

Výsledky	IBR+VEN	FCR	BR	IBR
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
QALY				
pred progresiou	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■
zníženie kvôli i.v. podaniu	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■
Spolu (diskontované)	■	■	■	■
Náklady				
Lieky	■	■	■	■
1L	■	■	■	■
2L	■	■	■	■
Administrácia liekov	■	■	■	■
NÚ	■	■	■	■
Rutinná starostlivosť	■	■	■	■
Progresia ochorenia	■	■	■	■
Terminálne štádium	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
IBR+VEN vs.		FCR	BR	IBR
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		42 939	10 363	Dominantný
Prahová hodnota – násobok *		3	3	3
Prahová hodnota - v eur *		54 325,93	54 325,93	54 325,93

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

V unfit populácii za základný scenár považujeme scenár predložený po výzve č. 1 a č.2. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 44), hodnotená intervencia IBR+VEN je voči ibrutinibu, VEN+OBI a BR dominantná a voči akalabrutinibu predstavuje šetriaci režim pri rovnakom prínose v QALY. Preto IBR+VEN je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie so všetkými komparátormi je 54 326 eur / 1 QALY).

Tabuľka 44 Výsledky základného scenára predloženého DR v unfit populácii

Výsledky	IBR+VEN	IBR	VEN+OBI	ABR	BR
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■
QALY					
pred progresiou	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■
zníženie kvôli i.v. podaniu	■	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■	■
Spolu (diskontované)	■	■	■	■	■
Náklady					
Lieky	■	■	■	■	■
1L	■	■	■	■	■
2L	■	■	■	■	■
Administrácia liekov	■	■	■	■	■
NÚ	■	■	■	■	■

Rutinná starostlivosť					
Progresia ochorenia					
Terminálne štádium					
Spolu					
IBR+VEN vs.		IBR	VEN+OBI	ABR	BR
Inkrementálne QALY					
Inkrementálne náklady					
ICUR		Dominantný	Dominantný	IBR+VEN je šetriaci režim pri rovnakom prínose v QALY	Dominantný
Prahová hodnota – násobok *		3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur *		54 325,93	54 325,93	54 325,93	54 325,93

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Podľa základného scenára predloženého DR, liek Imbruvica dosahuje nákladovú efektívnosť voči všetkým komparátorom v oboch populáciách pri požadovanej úhrade. Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Upravili sme HR pre odvodenie prínosu medzi IBR+VEN a VEN+OBI v štádiu 1L PFS v unfit populácii na základe HR = ■.
- Modelovanie času do ukončenia liečby v štádiu 1L PFS v oboch populáciách sme prevzali z kriviek TTD z pôvodného modelu Imbruvica 1L (v monoterapii).
- Použili sme Gompertzovú funkciu pre modelovanie prežívania bez progresie v štádiu 1L PFS v unfit populácii.
- Modelovanie času do ukončenia liečby v štádiu 2L PFS v oboch populáciách sme upravili na základe doplnkového scenára dodaného DR v rámci výzvy č. 2.
- Nastavili sme vyprchanie prínosu liečby v štádiu 1L PFS v oboch populáciách medzi 10.-20. rokom liečby.
- Jednotkové náklady za liek Gazyvaro (liečivo obinutuzumab) sme upravili podľa dohodnutej neverejnej úhrady.
- Jednotkové náklady za liek Imbruvica (liečivo ibrutinib) v 1. línii monoterapie sme upravili podľa neverejnej úhrady.
- Aplikovali sme začatie druholíniovej liečby po 14 cykloch v oboch populáciách.
- Zapli sme použitie RDI na základe údajov z klinických štúdií. Upravili sme RDI pri ktorých DR nerealisticky predpokladal 100%.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu vo fit populácii. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 45), hodnotená intervencia IBR+VEN dosahuje ICUR voči FCR na úrovni 64 005 eur / 1 QALY, voči BR na úrovni 27 416 eur / 1 QALY a voči ibrutinibu je režim IBR+VEN dominantný. V NIHO preferovanom nastavení IBR+VEN nie je nákladovo efektívny voči komparátoru FCR pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie so všetkými tromi komparátormi je 54 326 eur / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Imbruvica v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■ eur, čo znamená zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 739,07 eur.

Tabuľka 45 Výsledky podľa NIHO vo fit populácii

Výsledky	IBR+VEN	FCR	BR	IBR
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
QALY				
pred progresiou	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■
zníženie kvôli i.v. podaniu	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■
Spolu (diskontované)	■	■	■	■
Náklady				
Lieky	■	■	■	■
1L	■	■	■	■
2L	■	■	■	■
Administrácia liekov	■	■	■	■
NÚ	■	■	■	■
Rutinná starostlivosť	■	■	■	■
Progresia ochorenia	■	■	■	■
Terminálne štádium	■	■	■	■
Spolu	■	■	■	■
IBR+VEN vs.		FCR	BR	IBR
Inkrementálne QALY		■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■
ICUR		64 005	27 416	Dominantný
Prahová hodnota – násobok		3	3	3
Prahová hodnota - v eur		54 325,93	54 325,93	54 325,93

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu v unfit populácii. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 46), hodnotená intervencia IBR+VEN je voči ibrutinibu dominantná, voči VEN+OBI dosahuje ICUR na úrovni ■ eur / 1 QALY, voči akalabrutinibu predstavuje šetriaci režim pri rovnakom prínose v QALY a voči BR dosahuje ICUR na úrovni 20 328 eur / 1 QALY. V NIHO preferovanom nastavení IBR+VEN nie je nákladovo efektívny voči komparátoru VEN+OBI pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie so všetkými tromi komparátormi je 54 326 eur / 1 QALY).

V prípade, ak by bola dodržaná úhrada spĺňajúca nákladovú efektívnosť vo fit populácii (viď vyššie), kombinácia IBR + VEN by bola nákladovo efektívna aj v unfit populácii.

Tabuľka 46 Výsledky podľa NIHO v unfit populácii

Výsledky	IBR+VEN	IBR	VEN+OBI	ABR	BR
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■
QALY					
pred progresiou	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■
zníženie kvôli i.v. podaniu	■	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■	■
Spolu (diskontované)	■	■	■	■	■
Náklady					
Lieky	■	■	■	■	■
1L	■	■	■	■	■

2L					
Administrácia liekov					
NÚ					
Rutinná starostlivosť					
Progresia ochorenia					
Terminálne štádium					
Spolu					
IBR+VEN vs.		IBR	VEN+OBI	ABR	BR
Inkrementálne QALY					
Inkrementálne náklady					
ICUR		Dominantný		IBR+VEN je šetriaci režim pri rovnakom prínose v QALY	20 328
Prahová hodnota – násobok		3	3	3	3
Prahová hodnota - v eur		54 325,93	54 325,93	54 325,93	54 325,93

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihlasovania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 47 výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	
Extrémne vysoká	

Výsledok NIHO je spojený s extrémne vysokou neistotou z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi. Hlavné zdroje neistoty uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Nákladová efektívnosť liečebného režimu ibrutinib + venetoklax voči liečebnému režimu venetoklax + obinutuzumab vo fit populácii nebola predložená.
- Projektovanie prínosu v OS na základe PFS.
- Nezrelosť dát OS a PFS.
- Odvodzovanie prežívania v oboch populáciách vo všetkých štádiách na základe počtu úmrtí.
- Odvodzovanie celkového prežívania a prežívania bez progresie vo fit populácii v štádiu 1L PFS na základe výsledkov ramena FCR zo štúdie ECOG-1912.
- Odvodzovanie prežívania v unfit populácii v štádiu 1L PFS na základe výsledkov ramena obinutuzumab + chlorambucil.
- Odvodzovanie prežívania a prežívania bez progresie v štádiu 2L PFS na základe podskupiny pacientov s 1 alebo 2 predchádzajúcimi líniami liečby.
- Rozdelenie pacientov do následných liečeb v oboch populáciách v štádiu 2L PFS.
- Rovnaká účinnosť jednotlivých liečeb (s výnimkou BR) a konštantná miera progresie v oboch populáciách v štádiu 2L PFS.
- Modelovanie času do ukončenia liečby pri kontinuálnej liečbe v oboch populáciách v štádiu 2L PFS.
- Nevyrchanie prínosu liečby v oboch populáciách v štádiu 2L PFS.

- Neistota v nepriamom porovnaní, ktorá vychádza z nekonzistentnosti medzi ATC a ATT prístupmi.
- Zastúpenie pacientov s profylaxiou TLS.

Z uvedených dôvodov (bližšie diskutovaných v časti 5.2.1) považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomiky za extrémne vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*), čo znamená maximálnu úhradu za liek Imbruvica vo výške ■■■ eur.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení kombinácia IBR + VEN nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pri požadovaných výškach úhrady za liek Imbruvica (5 739 eur za 420 mg a 3 830 eur za 280 mg balenie). V DR nastavení modelu vo fit populácii dosahuje IBR + VEN ICUR na úrovni 42,9-tisíc eur / 1 QALY oproti FCR a v unfit populácii je dominantný voči VEN+OBI (pozn. uvádzame komparátora podľa najvyššieho výsledku ICUR). V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje IBR + VEN vo fit populácii ICUR voči FCR vo výške 64,0-tisíc eur / 1 QALY a v unfit populácii voči VEN + OBI vo výške ■■■ eur, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Kombinácia IBR + VEN preto nie je nákladovo efektívna. Aby bola kombinácia nákladovo efektívna, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., m úhrada za jedno balenie lieku Imbruvica môže byť v navrhovanej indikácii maximálne vo ■■■ eur za balenie 420 mg a ■■■ eur za balenie 280 mg. Táto úhrada predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, ktorá je aj požadovanou úhradou. Kombinácia IBR + VEN by bola pri tejto úhrade nákladovo efektívna vo fit aj v unfit populácii.

Kombinácia IBR + VEN dosiahla v NIHO nastavení prínos v rozmedzí ■■■ QALY v závislosti od komparátora vo fit populácii a ■■■ QALY v unfit populácii. Inkrementálne náklady na pacienta sú v rozmedzí -■■■ eur (úspora) až ■■■ eur v závislosti od komparátora vo fit populácii a ■■■ eur (úspora) až ■■■ eur v unfit populácii.

Zároveň, aj pri uvedených úhradách je prítomná extrémne vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Extrémne vysoká neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu nezrelých OS a PFS dát, modelovania celkového prežívania na základe PFS, chýbajúceho dôkazu nákladovej efektívnosti liečebného režimu ibrutinib + venetoklax voči liečebnému režimu venetoklax + obinutuzumab vo fit populácii a rozdelenia pacientov v následnej liečbe. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Imbruvica na úrovni ■■■ eur za balenie 420 mg a ■■■ eur za balenie 280 mg.

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 zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za IBR+VEN v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad IBR+VEN vo výške ■■■ eur v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Pri splnení NIHO odporúčanej minimálnej zľavy (dodatočná zľava z dôvodu prítomnosti extrémne vysokej neistoty vo výsledku nákladovej efektívnosti) bude sumárna úhrada VZP za IBR+VEN v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad IBR v kombinácii s VEN po zarataní nahrádzanej liečby bude ■■■ eur.

Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade cieľovej populácie a rozloženia jednotlivých liečebných režimov.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR odhadol veľkosť cieľovej populácie nasledovným postupom:

- Pri odhade počtu pacientov s neliečenou CLL vychádzal DR z údajov z roku 2021 o počte genetických vyšetrení mutačného statusu IGHV na Slovensku. IGHV je prediktívny biomarker prežívania pacientov, ktorý je stabilný počas života pacienta, vyšetrenia by sa teda podľa DR mali vykonávať jednorázovo. Podľa DR sa sekvenčná analýza mutačného statusu IGHV stáva štandardom pre všetkých novodiagnostikovaných pacientov s CLL. Stanovenie mutačného statusu IGHV je súčasťou štandardného diagnosticko-laboratórneho postupu MZ SR pre genetickú diagnostiku CLL [69], odporúča sa jeho stanovenie pri vstupnom vyšetrení (v čase diagnózy ochorenia).
- Podľa DR vyšetrenia IGHV statusu realizujú 2 pracoviská na Slovensku – Medirex a.s. a pracovisko lekárskej genetiky NOÚ v Bratislave. DR uvádza za rok 2021 dokopy 398 pacientov indikovaných na genetické vyšetrenie v spomínaných pracoviskách, na základe čoho predpokladá rovnaký počet pacientov s novodiagnostikovanou CLL (t. j. incidencia za rok 2021).
- Z uvedenej incidence (2021) DR následne odvodil podiel symptomatických (34,3%) a asymptomatických pacientov (65,7%), pričom pri odhade podielov vychádzal z údajov prezentovaných na odborných hematologických podujatiach v roku 2022, konkrétnejšie zdroje DR neuviedol.
- Keďže začatie liečby CLL závisí od aktivity ochorenia a jeho štádia, DR predpokladal, že všetci symptomatickí pacienti vyžadujú okamžité zahájenie liečby (teda 137 pacientov, $0,343 \cdot 398$). V prípade asymptomatických pacientov (261) odhaduje, že približne polovica týchto pacientov (133) nebude nikdy v priebehu života vyžadovať liečbu a budú iba pravidelne sledovaní (približne tretina z celkového počtu pacientov s novodiagnostikovanou CLL). Ostatok pacientov (128) diagnostikovaných ako asymptomatických s indolentným ochorením je indikovaných na liečbu až v prípade rozvoja symptomatického ochorenia niekedy v nasledujúcich rokoch. Z dôvodu nedostupnosti oficiálnych údajov o prevalencii CLL a podiele/počte pacientov, u ktorých sa objavia príznaky v priebehu roka, DR pre zjednodušenie predpokladal, že rovnako 128 pacientov, ktorí boli diagnostikovaní v minulých rokoch ako asymptomatickí, začalo v danom roku (2021) liečbu z dôvodu symptomatického rozvoja ochorenia.
- Celkovo DR odhaduje 265 pacientov s CLL, ktorí v danom roku začali liečbu v 1. línii - 137 symptomatických pacientov + 128 pacientov iniciálne asymptomatických v minulosti, u ktorých sa rozvinú príznaky v roku 2021.

- DR predpokladá terapeutické zastúpenie kombinácie IBR + VEN na trhu vo výške 40% vzhľadom na ostatné možnosti liečby, t. j. predpokladá ročný potenciál približne 100 pacientov vhodných na liečbu IBR + VEN.
- Stratifikácia pacientov a postup DR pri odhade cieľovej populácie sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 48).

Tabuľka 48: Postup DR pri odvodzovaní cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu IBR + VEN

Populácia pacientov s DOPOSIAL' NELIEČENOU CLL (dg. C91.1-) v SR			
	GENETICKÉ VYŠETRENIA IGHV statusu – MEDIREX a.s. (počet vyšetrených vzoriek) v r. 2021	GENETICKÉ VYŠETRENIA IGHV statusu – lekárska genetika NOÚ (počet vyšetrených vzoriek) v r. 2021	
	289	109	
SPOLU novodiagnostikovaní = INCIDENCIA CLL v r. 2021	398 (289 + 109)		
Z nich:			
	SYMPTOMATICKÍ pacienti (34,3%) 137	ASYMPTOMATICKÍ pacienti (65,7%) 261	
Z nich:			
Novodiagnostikovaní pacienti, ktorí okamžite zahája liečbu v 1L	(100%) 137	-	
Pacienti s CLL, ktorí nikdy nebudú liečení – týka sa asymptomatických (33% z incidentných = 50,7% z asymptomatických)	-	(50,7%) 133	-
Zvyšní pacienti diagnostikovaní v roku 2021 ako asymtomatickí a liečení až v prípade symtomatickej progresie NIEKEDY v nasledujúcich rokov	-	-	(261 – 133) 128
Ročné symptomatické progresie u pacientov, ktorí boli diagnostikovaní v minulých rokoch a začínajúcich liečbu v roku 2021	-	-	(100%)* 128
Celkový odhadovaný počet pacientov s CLL, ktorí v danom roku zahája liečbu v 1. línii	265 (137 + 128)		
Z nich			
Celkový ročný potenciál pacientov vhodných na kombinovanú liečbu IBR + VEN	(~40%)** ~100 pacientov		

*konzervatívny predpoklad, **odhad

Zdroj: [3]

Odhadovaná ročná cieľová populácia (100 pacientov), vhodná na liečbu IBR + VEN, vstupuje do modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR. DR pri modelovaní dopadu na rozpočet použil ďalšie predpoklady:

- Pacienti (ako aj výpočty) sú v modeli rozdelení na fit a unfit populáciu, pričom DR v dodanom nastavení odhaduje ■ pacientov vhodných na liečbu vo fit populácii a ■ pacientov v unfit populácii v prvom roku od dátumu kategorizácie. DR zvolený podiel pacientov v daných populáciách nevysvetlil;

- DR v ďalších rokoch predpokladá nárast začínajúcich pacientov o niekoľko pacientov ročne (spoločne pre fit aj unfit populáciu ■ pacientov za rok). DR neuvádza, ako prírastok incidence pacientov odvodil;
- DR predpokladá rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch s výnimkou prvého roka od kategorizácie, kde je v prvej polovici predpokladaný dvojnásobný inkrementálny počet pacientov ako v druhej, čo DR nezodôvodňuje;
- DR počítal s rozšírením indikačného obmedzenia v ZKL k 1.11.2023;
- DR používa prepočet na 28-dňové cykly, dávkovanie liekov je v súlade s SPC a/alebo so štandardnými postupmi, rovnako maximálne trvanie liečby;
- Náklady na komparátory sú uvedené sumárne ako vážený priemer, podiel jednotlivých komparátorov vychádza z prieskumu DR, ktorý je bližšie popísaný v časti 3.2.1. Podiel komparátorov v 1. línii liečby popisuje Tabuľka 4, pričom DR využíva údaje populácie pacientov bez prítomnej del 17p/ mutácie TP53 génu. Ako komparátory sú zvolené IBR, FCR a BR pre fit populáciu pacientov a IBR, BR pre unfit populáciu pacientov.
- DR počíta iba s priamymi nákladmi na lieky, použité náklady na lieky sú rovnaké ako v prípade farmako-ekonomickej analýzy DR;
- zotrvanie pacienta na liečbe sa riadi podľa kriviek PFS v 1. línii liečby z pôvodného farmako-ekonomického modelu;
- DR počíta iba s nákladmi na balenie IBR so silou 420 mg. Súčasťou žiadosti o rozšírenie indikácie je aj 280 mg balenie IBR, určené na prípady prechodnej redukcie dávky. DR predpokladá, že len nízka časť pacientov bude potrebovať balenie o sile 280 mg a iba dočasne na prechodné obdobie, nepočíta teda v dopade na rozpočet s 280 mg balením.

Tabuľka 49 uvádza odhadovaný počet liečených pacientov v jednotlivých rokoch vychádzajúcich z dopadu na rozpočet podľa DR.

Tabuľka 49: DR odhadovaný počet pacientov liečených kombináciou IBR + VEN, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
začínajúci liečbu	30	86	104	108	113
z predchádzajúceho obdobia	0	30	93	109	114
spolu	30	116	197	217	227

* predpoklad rozšírenia indikačných obmedzení k 1.11.2023

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 50: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
náklady na IBR (€)	■	■	■	■	■
náklady na VEN (€)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad (IBR+VEN) (€)	320 790	8 891 201	12 224 955	14 393 451	14 935 250
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix IBR, FCR, BR) (€)	160 749	2 352 923	4 516 124	6 867 588	9 160 066
Spolu čistý dopad (€)	160 040	6 538 277	7 708 831	7 525 863	5 775 184

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

Tabuľka 51: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
náklady na IBR (€)	4 585 536	7 074 167	8 282 193
náklady na VEN (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad (IBR+VEN) (€)	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix IBR, FCR, BR) (€)	■	■	■
Spolu čistý dopad (€)	■	■	■

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

Nižšie uvádzame vyjadrenie NIHO k modelovanému dopadu na rozpočet od DR:

- **Odhad DR o počte pacientov vhodných na liečbu neakceptujeme,** považujeme ho za privysoký z nasledovných dôvodov:
 - Podľa zmluvy medzi Všeobecnou zdravotnou poisťovňou (VŠZP) a NOÚ je vyšetrenie IGHV hrazené aj u pacientov s CLL pred transplantáciou [70]. Indikáciu na transplantáciu predpokladáme už u predtým liečených pacientov. Odhad odvodený na základe vyšetrení IGHV statusu by mohol teda byť čiastočne skresľujúci.
 - Klinickí odborníci odhadli nižší počet pacientov vhodných na liečbu kombináciou IBR+ VEN a to konkrétne 50-70 pacientov/rok (odborník A) alebo minimálne 60 pacientov/rok (Odborník B). Odborníci odhadovali incidenciu CLL na 275 (5/100 000 obyvateľov/za rok) a 275-350 nových prípadov ročne. Odhadovanú incidenciu podľa klinických odborníkov (275 pacientov) sme aplikovali do postupu odvodu DR, jednotlivé predpoklady ohľadom podielov symptomatických/asymptomatických pacientov a symptomatickej progresie sme akceptovali. Predpoklad progresie 100% pacientov diagnostikovaných v minulosti však považujeme za značne neistý. Penetráciu trhu vo výške 40% pre IBR + VEN akceptujeme. Na základe postupu DR s upravenou incidenciou podľa odborníkov (275 pacientov) sme odhadli 73 pacientov vhodných na liečbu IBR + VEN ročne, čo je viac v súlade s odhadom odborníkov. Napriek tomu je tento odhad spojený so značnou neistotou pre absenciu spoľahlivejších dát.
- **Neakceptujeme DR zvolený podiel pacientov pre unfit a fit populáciu** v modeli dopadu na rozpočet. Podiel sme upravili v súlade s nastavením NICE [71], kde bol odhadovaný približne 2/3 podiel v unfit populácii. Predpokladáme teda za účelom modelovania 35% pacientov vo fit a 65% pacientov v unfit populácii.
- **Nárast incidence v priebehu neakceptujeme, použité nastavenie DR nezdôvodnil.** Aplikovali sme jednotne 2% medziročný nárast novodiagnostikovaných pacientov, pričom sme vychádzali z odhadov incidence pre diagnózu C91 (lymfatická leukémia) pre roky 2023-2028 [72].
- **Predpokladáme rovnomerný prírastok pacientov.** V prvom roku od kategorizácie sme upravili prírastok pacientov tak, aby bol rovnomerný, v súlade s nastavením v nasledovných rokoch.
- **Predpokladaný dátum zaradenia do ZKL (t. j. rozšírenia indikačného obmedzenia) sme upravili na 1/10/2023,** čo predpokladáme ako najskorší možný termín vzhľadom na očakávaný termín vydania hodnotenia.
- **Akceptujeme dávkovanie liekov, maximálne trvanie liečby a prepočet na 28-dňové cykly.**
- **Podiel jednotlivých liečebných režimov sme upravili,** aby zahŕňal aj pacientov s del17p/TP53 mutáciou (DR túto skupinu pacientov nezahrnul). V hodnotení NICE tvorí táto skupina v prvej línii 9% z celkovej populácie CLL pacientov [71], čo je tiež v súlade s údajmi publikovanými v literatúre (8-10% podľa [73]). Vo výpočte sme preto aplikovali podiel 9%.
- **Medzi komparátory sme doplnili liečbu VEN+OBI,** kde predpokladáme použitie v oboch populáciách v 45% podiele (fit aj unfit) na základe nedávnej zmenovej žiadosti s ID 22011. Tiež predpokladáme **liečbu ABR** v unfit populácii u polovice pacientov, ktorí by boli indikovaní na liečbu IBR:
 - predpokladáme, že VEN+OBI ako fixný režim by nahradil vo väčšej miere fixné kombinácie BR a FCR.
 - Podotýkame, že podiely ako aj predpoklady NIHO pre komparátory sú spojené s vysokou neistotou, nakoľko vstupné dáta z prieskumu DR sú neaktuálne a nezahŕňajú v súčasnosti dostupnú liečbu VEN+OBI a ABR.

Tabuľka 52: Odhadovaný podiel komparátorov v nahrádzanej liečbe podľa NIHO

	NIHO odhad Fit	NIHO odhad Unfit
ibrutinib	40%	45%
BR	5%	10%
FCR	10%	0%
V+O	45%	45%

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

- **Náklady pre komparátory sme upravili.** Pre účely modelovania sme pre liečbu IBR a ABR v populácii unfit pacientov použili priemernú úhradu za liečbu IBR a ABR. V prípade nákladov IBR a OBI sme náklady upravili podľa dohodnutej neverejnej úhrady lieku Imbruvica a lieku Gazyvaro.
- **Akceptujeme jednotné zotrvanie na liečbe podľa krivky PFS pre IBR+VEN aj komparátorov.** Za vhodnejšie štandardne považujeme modelovanie rozličného zotrvania na liečbe pre jednotlivé liečebné režimy. Použité DR nastavenie sme porovnali s výsledkami farmako-ekonomického (FE) modelu v NIHO nastavení. Úprava zotrvania na liečbe pre jednotlivé komparátory by len v malej miere ovplyvnila odhad dopadu na rozpočet. Preto, s ohľadom na potrebu komplexnejšieho zapracovania, predložený predpoklad akceptujeme. **PFS krivku sme upravili o hodnoty z aktualizovaného FE modelu (v NIHO nastavení).**
- DR nepočíta s RDI v prípade dopadu na rozpočet, **aplikovali sme RDI použité v NIHO nastavení FE modelu.**

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za IBR+VEN v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad IBR+VEN vo výške ■■■ eur v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. , .

Pri splnení NIHO odporúčanej minimálnej zľavy (dodatočná zľava z dôvodu prítomnosti extrémne vysokej neistoty vo výsledku nákladovej efektívnosti) bude sumárna úhrada VZP za IBR+VEN v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad IBR v kombinácii s VEN po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■■■ eur.

Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade cieľovej populácie a rozloženia jednotlivých liečebných režimov. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet teda považujeme za vysokú. Odhady dopadu na rozpočet sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 53: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	21	71	76	77	79
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na VEN (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na nahrádzanú liečbu - terapeutický mix (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na IBR pri požadovanej úhrade (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na IBR pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na IBR pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (€) (hrubý = náklady IBR+VEN)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

(čistý = IBR + VEN – nahrádzaná liečba)					
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 54: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	74	76	77
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na VEN (€)	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix) (€)	■	■	■
náklady na IBR pri požadovanej úhrade (€)	■	■	■
náklady na IBR pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
náklady na IBR pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (€)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (€)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (€)	■	■	■

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
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
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	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
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 potenciálne 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 / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Zhrnutie hodnotenia etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov

DR v žiadosti požaduje zrušenie indikačných centier uvedených v indikačnom obmedzení IBR. DR o zrušení centier žiada aj na základe skutočnosti, že ďalší inhibítor BTK - akalabrutinib bol kategorizovaný bez podmienky indikácie liečby v centrách. Klinickí odborníci považujú za vhodnejšie, aby liečba bola naďalej indikovaná v centrách, kde majú lekári dostatočné skúsenosti s cieľnou liečbou. Odporúčame preto zvážiť zachovanie indikačných centier a zosúladienie indikačných obmedzení inhibítorov BTK (IBR a ABR). Podľa klinického odborníka B sa pracoviská v indikačných obmedzeniach nekryjú úplne s centrami na Slovensku - vhodné by bolo prehodnotiť aktualizáciu centier v indikačnom obmedzení.

Klinický odborník B ako aj patientska organizácia LyL poukázali na významný problém, ktorý predstavuje podmienka zdravotných poisťovní predpisovať liečivo 1x mesačne, čo vytvára tlak na zbytočné kontroly na

ambulanciách a odbery, finančný a komunikačný tlak na pacienta, spôsobuje veľký počet pacientov na ambulanciách a vytvára administratívnu záťaž na lekárov. Odporúčame zvážiť schvaľovanie liečby na dlhšie časové obdobie (3 alebo 6 mesiacov).

7.2. Etická analýza

7.2.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos fixnej liečebnej kombinácie IBR + VEN, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Pacientska organizácia Lymfoma a Leukémia (LyL) Slovensko vo vstupe uviedla nasledovné prínosy pre príbuzných a opatrovateľov, spoločnosť: zníženie množstva návštev nemocnice, menej absencií v práci, možnosť venovať sa iným činnostiam, zníženie psychickej záťaže.

Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie liečby IBR + VEN. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.2.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník A nevidí príchodom uvedenej kombinácie potenciálne zmeny profesionálnych hodnôt, etického presvedčenia alebo tradičných rolí.

Klinický odborník B sa vyjadril, že fixná kombinácia IBR + VEN v liečbe CLL predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti – účinnosťou, zlepšením kvality života ako aj znížením toxicity voči kontinuálnemu podávaniu. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve liečebnej kombinácie IBR + VEN na vzťah lekára a pacienta.

7.2.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali faktory, ktoré by mali vplyv na rovnosť v prístupe k technológii. Rozšírenie indikačného obmedzenia IBR ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.3. Organizačné aspekty

7.3.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008;)

Kombinácia IBR + VEN je perorálne podávaná cielená liečba, ktorá sa podáva vo fixnej dĺžke trvania 15 cyklov. IBR ako aj VEN sa počas liečebného režimu podávajú 1x denne vo forme tabliet alebo kapsúl, celá liečba trvá približne 14 mesiacov a pozostáva z úvodných 3 cyklov podávania IBR v monoterapii a následných 12 cyklov podávania spolu s VEN [8]. Perorálne podávanie oboch liečiv je výhodou pre pacienta (pacient môže lieky užívať doma, s tým, že chodí na kontroly do ambulancie lekára), v porovnaní s liečbou režimami FCR, VEN + OBI alebo BR, kde je nevyhnutné podanie v zdravotníckom zariadení. Rituximab, obinutuzumab aj bendamustín sú podávané výlučne parenterálne - potrebné je podanie pod dohľadom skúseného lekára a v prostredí, v ktorom je okamžite dostupné resuscitačné vybavenie, z čoho vyplývajú zvýšené nároky na zdravotnícky personál, prípravu liečby, čas pacienta strávený v zdravotníckom zariadení a náklady a ťažkosti pre pacienta súvisiace s prepravou do zdravotníckeho zariadenia. Potrebná/odporúčaná je premedikácia pacienta z dôvodu reakcií súvisiacich s infúziou, môže byť potrebná hospitalizácia pacienta [25, 26, 28].

Implementovanie kombinácie IBR + VEN má byť z vyššie uvedených dôvodov spojené s nižšou organizačnou záťažou v porovnaní s používaním FCR, VEN + OBI a BR, či už pre pacientov alebo zdravotnícky personál. Nižšia organizačná záťaž a výhody perorálnej liečby by mohli zvýšiť adhérenciu k liečbe u pacientov s CLL.

V porovnaní s perorálnou kontinuálnou liečbou IBR alebo ABR v monoterapii je výhodou IBR + VEN fixná dĺžka liečby, s čím súvisí podľa klinického odborníka B aj predpokladaná nižšia toxicita – menej infekcií a kardiovaskulárnej toxicity u pacientov s CLL v porovnaní s kontinuálnou liečbou IBR, prípadne ABR. Pre pacienta, ako aj zdravotný systém je prínosom možné obdobie remisie bez liečby (tzv. „treatment free“ remisia), kde pacient ukončil fixnú liečbu a do progresie ochorenia neužíva žiadnu liečbu, čo je spojené s nižšou frekvenciou potrebných návštev u lekára.

Klinický odborník A uviedol, že liečbu CLL predpisuje onkológ v centre. Liečba je podľa klinického odborníka A zvyčajne ambulantná, pri niektorých režimoch je pacient hospitalizovaný.

Klinický odborník B uviedol, že chemoimunoterapiu mohli aplikovať v období posledných rokov aj rajónne pracoviská, pričom preskripcia cieľovej liečby (IBR, VEN) bola viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach. Niektorí pacienti boli liečení v spolupráci centra a rajónu. Podľa odborníka B sa pracoviská v indikačných obmedzeniach nie úplne kryjú s centrami na Slovensku. Poukazuje tiež na akalabrutinib (ABR), ktorý nemá indikačné obmedzenie viazané na centrá (pričom dôvod klinickému odborníkovi nie je známy). Uvádza, že ak nie je súlad v obmedzeniach, teoreticky všetci hematológovia majú právo podľa odporúčaní nastaviť pacientov v 1. línii na kontinuálny ABR. Vo všeobecnosti považuje za vhodnejšie centralizovať pacientov do centier, keďže sú pozorované významné rozdiely podľa skúseností lekára a pracovného tímu. Podľa odborníka sú optimálne dávkovanie a toxicita liečby kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov môže byť manažment pacientov problematický.

Lyl uvádza, že problémom môže byť režim predpisovania daných liečiv – ak sa predpisovanie liečiv viaže napr. na kontrolu u hematológa, kde sú čakacie doby na vyšetrenie aj niekoľko mesiacov. Môže dochádzať k prípadom, že pacient zostane bez liečby na určitú dobu, čím sa naruší adherencia k liečbe a liečebný režim, čo môže viesť k zníženiu účinku liečby. Lyl poukazuje na prípad pacientky, u ktorej táto situácia nastala.

Klinický odborník B uviedol ako významný problém podmienku zdravotnej poisťovne predpisovať liečivo 1x mesačne, čo podľa odborníka vytvára tlak na zbytočné kontroly a odbory na ambulanciách, s čím je spojená zvýšená nákladovosť, finančná záťaž pre pacienta ako aj komunikačný tlak – veľký počet pacientov na ambulanciách. Zdravotné poisťovne podľa vyjadrenia odborníka neschvaľujú liečivo na 6 mesiacov, čo vytvára zbytočnú administratívnu záťaž na lekárov.

7.3.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

V čase hodnotenia žiadosti (k 05/2023) obsahovalo indikačné obmedzenie IBR podmienku indikácie liečby v špecializovaných pracoviskách (indikačných centrách) [24], a to konkrétne v:

- Národnom onkologickom ústave (NOÚ), Bratislava;
- Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava;
- Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda);
- Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice;
- Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice;
- Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica;
- Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitnej nemocnice Martin;
- hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra;
- Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.

Liek môže predpísať hematológ alebo onkológ a hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

DR v žiadosti okrem rozšírenia indikačného obmedzenia o úhradu v kombinácii s VEN požaduje aj zrušenie indikačných centier. DR zrušenie indikačných centier odôvodňuje bezpečnosťou liečby a perorálnym podávaním s fixnou dĺžkou trvania. Odkazuje sa tiež na zaradenie ABR do ZKL bez podmienky indikácie viazanej na centrá (ID konania 21204 [14]) a odporúčaním odborníka na rozšírenie alebo zrušenie centier vyjadreným v stanovisku člena kategorizačnej komisie pre hradenie inej kombinácie liečiv (VEN + OBI, ID konania 22010 a 22011 [15]) u rovnakej skupiny pacientov s CLL.

Klinický odborník B uviedol, že by liečba mala byť predpisovaná v hematologických centrách s trénovaným personálom na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou, pričom uviedol nasledovné centrá:

- Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UNB, Bratislava;
- Klinika onkohematológie NOÚ, Bratislava;
- Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM, Martin;
- Hematologické oddelenie fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica;
- Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana, Prešov;
- Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice.

Nastavený pacient na liečbu môže podľa odborníka prejsť do starostlivosti v rajónnom pracovisku.

Klinický odborník A sa vyjadril, že by liečbu mal predpisovať atestovaný hematológ/onkológ so skúsenosťou s liečbou pacientov s CLL, pri dodržaní indikačných kritérií.

7.4. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientska organizácia LyL uvádza výhodu vo forme podania (tablety) IBR a VEN v porovnaní s inými režimami ako napr. FCR - pacienti pri kombinácii IBR + VEN užívajú liečbu doma, nemajú teda zvýšené náklady na dopravu do centra na podanie liečiva, pacienti nie sú obmedzovaní pri pracovnej činnosti (alokácia času na podanie liečby). LyL tiež spomína psychologický dopad: keď dôjde u pacienta k stavu, že musí nastúpiť na 1. líniu liečby, už má za sebou mesiace až roky života s ochorením (watch and wait). Podľa LyL je pre pacienta počas tohto obdobia značnou psychickou úľavou vedomie, že 1. línia liečby nebude znamenať hospitalizáciu a pravidelné vnútrožilové podávanie.

7.4.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa klinického odborníka A nie je skupina pacientov, ktorá by v predmetnej indikácii aktuálne nemala dobrý prístup k dostupným terapiám.

Klinický odborník B uviedol, že skupina tzv. „frail“ pacientov (t.j. pacienti so syndrómom krehkosti) môže mať problém s cestovaním aj v rámci okresu a aj do centra. Problémom môže byť podľa klinického odborníka tiež nedostupnosť lôžka pri nastavovaní na liečbu VEN, keďže občas sa vyskytuje TLS. Táto komplikácia podľa odborníka patrí na špecializované pracoviská.

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

LyL uviedla, že tento aspekt nevedia posúdiť. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu IBR + VEN na prácu a každodenný život. Z dôvodu predpokladaného prínosu v PFS a tiež benefitu časovo ohraničenej liečby (potencionálne menej toxicity v porovnaní s kontinuálnou liečbou) však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s komparátormi.

7.4.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa patientskej organizácie LyL pacienti potrebujú kontakty a konkrétne osoby, na ktoré sa môžu obrátiť v prípade komplikácií a nejasných, prípadne akútne vzniknutých otázok ohľadom spôsobu užívania, komplikácií. Takéto poradenstvo by malo byť podľa LyL dostupné pacientom (dvíhanie telefónov, odpovedanie na emaily). Na základe poradenstva poskytovaného LyL združením uvádzajú, že najviac otázok prichádza v poobedňajších hodinách, večer a cez víkendy, čiže v časoch, kedy pacient nedokáže kontaktovať ošetrojúceho lekára.

7.4.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [8, 10]

Pacienti súbežne užívajúci antikoagulanciá alebo antiagreganciá spolu s IBR môžu mať zvýšené riziko závažného krvácania, odporúčané je dôsledné zváženie rizík a prínosov lekárom a zvýšené monitorovanie pacientov. Pacienti súbežne užívajúci lieky, ktoré silne alebo stredne silne inhibujú cytochróm P450 (CYP3A4), majú vyššiu expozíciu IBR a VEN a tým pádom vyššie riziko toxicity. Naopak súbežné užívanie IBR + VEN s induktormi CYP3A4 predstavuje riziko neúčinnosti liečby. U pacientov v pokročilom veku, s výkonnostným stavom ≥ 2 podľa ECOG alebo so srdcovými komorbiditami môže byť na liečbe (kvôli IBR) vyššie riziko výskytu kardiálnych príhod vrátane náhlych fatálnych srdcových príhod. U pacientov s rizikovými faktormi kardiálnych príhod má lekár zvážiť prínos a riziko, pričom sa môže zvážiť iná vhodná liečba. Napriek tomu, že v klinických štúdiách pri kombinácii IBR + VEN sa nevyskytol prípad TLS, boli prípady TLS hlásené pre jednotlivé liečivá. Vo vyššom riziku vzniku TLS sú pacienti s vyššou nádorovou záťažou, splenomegáliou a zníženou funkciou obličiek.

Kombinácia IBR + VEN je indikovaná dospelým pacientom. CLL sa väčšinou vyskytuje u pacientov vo vyššom veku (medián veku v čase diagnózy je 70 rokov), u niektorých pacientov sa však ochorenie môže rozvinúť v nižšom veku. VEN ani IBR sa nemajú používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré neužívajú vysoko účinnú antikoncepciu z dôvodu reprodukčnej toxicity preukázanej na zvieratách. Dojčenie má byť počas liečby IBR aj VEN prerušené, nakoľko nie je známe, či sa vylučujú do materského mlieka – riziko pre dieťa nie je možné vylúčiť.

7.5. Právne aspekty

7.5.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.5.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
 Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
 Autor kapitoly 1-4 a 6-7: Mgr. Marek Juračka
 Autor kapitola 5: Mgr. Jana Blahová, PhD.

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, M.Sc.
 Klinickí odborníci: Odborník A: 
 Odborník B: 
 Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: 

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

Juračka M., Blahová J., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo Ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 33; 2023; 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 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. 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). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] Rai R. K., Stilgenbauer S., Pathobiology of chronic lymphocytic leukemia, UpToDate, 2023, dostupné 02/2023 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-of-chronic-lymphocytic-leukemia?search=chronic%20lymphocytic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
- [2] Kaušitz J., Ondruš D. et al., Špeciálna onkológia, Bratislava: SOLEN, s. r. o., knižná edícia MEDUCA, 2020, 712 s. ISBN 978-80-89858-18-7
- [3] Držiteľ registrácie, Farmako-ekonomický rozbor lieku Imbruvica a jeho prílohy, ID konania 27156, 27157
- [4] Eichhorst B., et al., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021, Annals of Oncology, ISSN: 0923-7534, Vol: 32, Issue: 1, Page: 23-33, dostupné online 02/2023 z odkazu: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext)
- [5] Rai R. K., Stilgenbauer S., Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, UpToDate, 2023, dostupné online 02/2023 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma?search=chronic%20lymphocytic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- [6] Rai R. K., Stilgenbauer S., Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia, UpToDate, 2023, dostupné online 02/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>
- [7] EMA, Prehľad o lieku Imbruvica, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imbruvica-epar-medicine-overview_sk.pdf
- [8] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Imbruvica, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf
- [9] EMA, Prehľad o lieku Venclyxto, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/venclyxto-epar-medicine-overview_sk.pdf
- [10] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Venclyxto, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sk.pdf
- [11] EMA, Zhrnutie pozitívneho stanoviska CHMP, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-imbruvica_en.pdf
- [12] EMA, Procedurálne kroky a vedecké informácie po registrácii lieku Imbruvica, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/imbruvica-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- [13] EMA, EU/3/12/984: Orphan designation for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-12-984>
- [14] MZ SR, Portál kategorizácie liekov, ID konania 21204, Rozhodnutie MZ, dostupné 03/2023 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/21204>
- 15 MZ SR, Portál kategorizácie liekov, ID konania 22010, Odborné odporúčanie pre ministra, dostupné 03/2023 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22010>
- [16] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Fludara oral, dostupné online 03/23 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00654883.pdf>
- [17] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Fludarabin Sandoz 25 mg/ ml injekčný alebo infúzny koncentrát, dostupné online 03/23 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00711147.pdf>
- [18] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202303>
- [19] VŠZP, Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie k 13.02.2023, dostupné 03/2023 z odkazu: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [20] Dôvera ZP, Predchádzajúci súhlas. Dostupné 03/2023 z odkazu: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [21] UNION ZP, Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Zoznam s dátumom 15.11.2022, dostupné 03/2023 z odkazu: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanых-nekategorizovanych-liekov/>
- [22] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00706852.pdf>

- [23] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan prášok na injekčný roztok, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00706867.pdf>
- [24] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2023 – 31.5.2023 časť B: Indikačné obmedzenia, dostupné online 05/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202305>
- [25] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku MabThera, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf
- [26] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Levact 2,5 mg/ml, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00741459.pdf>
- [27] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Calquence, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf
- [28] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Gazyvaro, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_en.pdf
- [29] NCZI, Spotreba humánných liekov na základe údajov z účtu poistenca, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [30] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Lemtrada, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_sk.pdf
- [31] MZ SR, Zoznam liekov s úradne určenou cenou 1.3.2023 – 31.3.2023, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202303-lieky>
- [32] NICE, Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID3860], dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10746>
- [33] SÚKL, Detail léčivého přípravku IMBRUVICA 420MG TBL FLM 3X10, Ceny a úhrady, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0222998>
- [34] Hallek M. et al., iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL, Blood (2018) 131 (25): 2745–2760, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>
- [35] EORTC, Questionnaire Quality of life of Cancer patients, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>
- [36] FACIT.org, FACIT-Fatigue, dostupné online 03/2023 z odkazu <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>
- [37] EuroQoL, EQ-5D-5L, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
- [38] ClinicalTrials.gov, Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (Captivate), dostupné 03/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02910583?term=ibrutinib+AND+venetoclax&rslt=With&cond=Chronic+Lymphocytic+Leukemia&phase=12&draw=2&rank=1>
- [39] ClinicalTrials.gov, A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (GLOW), dostupné 03/2023 z odkazu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03462719?term=ibrutinib+AND+venetoclax&rslt=With&cond=Chronic+Lymphocytic+Leukemia&phase=12&draw=2&rank=2>
- [40] Tam S. C. et al., Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort, Blood (2022) 139 (22): 3278–3289, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://ashpublications.org/blood/article/139/22/3278/484114/Fixed-duration-ibrutinib-plus-venetoclax-for-first>
- [41] Wierda G. W., Allan N. J. et al., Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study, Journal of Clinical Oncology 39, no. 34 (December 01, 2021) 3853–3865, dostupné online 03/23 z odkazu: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00807>
- [42] Kater P. A., Owen C. et al., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, NEJM Evid 2022; 1 (7), dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200006>
- [43] Protokol klinickej štúdie Captivate, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/83/NCT02910583/Prot_000.pdf
- [44] Protokol klinickej štúdie GLOW, dostupné online 03/2023 z odkazu: https://evidence.nejm.org/doi/suppl/10.1056/EVIDoa2200006/suppl_file/EVIDoa2200006_protocol.pdf
- [45] Janssen, New Results from the Phase 3 GLOW Study of Fixed-Duration Treatment with IMBRUVICA® (ibrutinib) Plus Venetoclax Demonstrate Robust Efficacy and Sustained Response in Older, Unfit Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, December 2022, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.janssen.com/new-results-phase-3-glow-study-fixed-duration-treatment-imbruvica-ibrutinib-plus-venetoclax>

- [46] Wierda G. W., Barr M. P. et al., Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study., *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 7519-7519, dostupné online 03/23 z odkazu: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7519
- [47] Ghia P., Allan N. J., First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study, *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 68, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/68/477535/First-Line-Treatment-with-Ibrutinib-Ibr-Plus>
- [48] Shanafelt D. T., Wang V. X. et al., Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia, *N Engl J Med* 2019; 381:432–443, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1817073>
- [49] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2517–2528. Dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812836>
- [50] Sharman, J.P., Egyed, M. et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36, 1171–1175 (2022). Dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01485-x#citeas>
- [51] Signorovitch JE, Sikirica V et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012 Sep-Oct;15(6):940–7, dostupné online 03/2023 z odkazu: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01610-5/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301512016105%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01610-5/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301512016105%3Fshowall%3Dtrue)
- [52] Phillipo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K and Welton N. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal (2018). *Medical Decision Making*. 38(2): 200–211. Dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X17725740>
- [53] Al-Sawaf O, Zhang C. et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4049–4060, dostupné online 03/2023 z odkazu: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01181>
- [54] EMA, Imbruvica – Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0070, 06/2022, dostupné 04/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [55] EMA, Venclyxto - CHMP group of variations including an extension of indication assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0023/G, 01/2020, dostupné 04/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [56] NICE; Single Technology Appraisal: Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID3860]; Committee papers; použité v 05/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10746/documents/committee-papers>
- [57] Kutsch N, Bahlo J, et al.; Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG); *Hemasphere*. Feb 2020;4(1):e336; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072150/>
- [58] Ghia P, Pluta A, et al.; Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Final ASCEND trial results; *Hemasphere*. 2022;6(12):e801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9666115/>
- [59] NICE; Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia; Final draft guidance; použité v 05/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10746/documents/final-appraisal-determination-document>
- [60] Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. NICE DSU report. 2022; <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>
- [61] Holzner B, Kemmler G et al.; Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *European journal of haematology*. 2004;72(6):381–9; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128416/>
- [62] NICE TA343. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia; 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343>
- [63] Beusterien KM, Davies J, et al.; Population preference value for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study; *Health and Quality of Life Outcomes* 8:50; 2010; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890699/>
- [64] Tolley K, Goad C, et al.; Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia; *Eur J Health Econ* 14(5); 2013; p. 749–59; <https://www.jstor.org/stable/42002281>
- [65] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; *Value Health* 13(5); 2010; p.509–18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [66] Munir T, Brown JR, et al.; Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma; *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512258/>

-
- [67] Centrum pre klasifikačný systém DRG; dostupné k 05/2023; <https://www.cksdrg.sk/sk/documents>
- [68] MZ SR; Databáza jednotkových zdravotných nákladov; 01/2022; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [69] MZ SR, Černák M. et al., Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)/ malobunkového lymfómu z B-buniek (SLL), dostupné online 05/2023 z odkazu: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-lekarska-genetika/>
- [70] VŠZP, Zverejňovanie zmlúv s poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti, zmluva č. 62NVSC000118, dostupné 06/2023 z odkazu: <https://www.vszp.sk/zverejnovanie-zmluv-poskytovatelmi-zdravotnej-starostlivosti-pzs/>
- [71] NICE, Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia, Resource impact report, 31 May 2023, dostupné 06/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891/resources>
- [72] NCZI, Národný onkologický register, Odhad incidencie zhubných nádorov, dostupné online 06/2023 z odkazu: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>
- [73] Catherwood A. M. et al., TP53 Mutations Identified Using NGS Comprise the Overwhelming Majority of TP53 Disruptions in CLL: Results From a Multicentre Study, Frontiers in Oncology, Volume 12, 2022, dostupné online 06/2023 z odkazu: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.909615>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali vstup od klinického odborníka bez konfliktu záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo ibrutinib v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou.

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 dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - 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 a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	Prednosta kliniky, lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Účasť v poradnom výbore farmaceutickej spoločnosti, konzultačná činnosť. Spíker, odborný garant podujatia sponzorovaného relevantnými držiteľmi registrácie.
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	1. PFS, OS, miera KR, miera uMRD ; bezpečnosť 2. Predĺženie PFS, zvýšenie miery KR / uMRD 3. Áno, najmä v zmysle konceptu fixnej, časovo ohraničenej liečby

so štandardom zdravotnej starostlivosti?	
A0023 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, prosím napíšte ktoré.	1. Na základe a) novodiagnostikovaných pacientov s CLL pri popisovanej/odhadovanej incidencii (275-350 nových prípadov/rok); b) prevalenciu pacientov s CLL s očakávanou symptomatickou progresiou s potrebou prvolíniovej liečby (cca 6.5% ročne z tohto poolu pacientov; je odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu posudzovanou kombináciou 50-70 / rok - zdroje: epidemiologická štúdia Mikušková a kol Onkológia (Bratisl.), 2020;15(1):51-56; literárne údaje z európskych klin. štúdií 2. Štúdie GLOW a Captivate preukázali významné liečebné odpovede skupine starších pacientov s komorbiditami (unfit) ako aj pacientov <70 ročných; miera odpovedí u pacientov liečených I+V bola vysoká naprieč rizikovými skupinami (IGHV, del 17p, TP53 mut). Pre pacienta s novodg. CLL je to režim ambulantný, s predpokladaným dlhým PFS (aj na základe udržania uMRD u väčšiny pacientov relatívne dlhý čas) - nevidím jednoznačne definovanú skupinu pacientov, ktorá by nemala mať benefit z tejto liečby; výnimku môžu tvoriť pacienti s del17p/ mutTP53, kde je kontinuálna liečba BTKi podľa dlhodobých dát asi účinnejšia (bez priameho porovnania, len podľa odhadu PFS jednotlivých štúdií)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	I – viaceré štúdie pri iných B- bunkových malignitách, V – B- bunkové malignity, väčšinou v kombinácii
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Leukocytóza/lymfadenopatia/splenomegália zachytená náhodne alebo cielene. Potvrdenie zvyčajne prietokovou cytometriou perif. Krvi /zriedkavo kostnej drene, zobrazovacie vyšetrenia... dg. v hematol. ambulanciách alebo v centrách 2. Ibrutinib monoterapia, Venetoklax + obinutuzumab (fixná terapia), chemoimunoterapia: chlorambucil + obinutuzumab, FCR, BR 3. Odporúčania CLL skupiny LySK (nutný update) 4. V prípade kombinácie I+V sa môže použiť pri retreatmente ibrutinib, V+Rituximab, (idelalisib)
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Aktuálne hematológ/onkológ v centre, liečba zvyčajne ambulantná, niektoré režimy cestou hospitalizácie
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Aktuálne nie

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?	Nevidím potenciálne zmeny príchodom uvedenej kombinácie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Atestovaný hematológ/onkológ so skúsenosťou s liečbou pacientov s CLL; pri dodržaní indikačných kritérií
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Vysoká miera liečebných odpovedí režimu I+V • Tendencia k dlhodobému efektu fixnej dĺžky liečby • Efekt naprieč rizikovými skupinami pacientov • Možnosť ambulantnej liečby • Bez nových bezpečnostných signálov (bez kumulatívnej toxicity)	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka B

Liečivo ibrutinib v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou.

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>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> 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. • Neuvoľzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.
O Vás

Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Hlavný investigátor v štúdií CLL pacientov sponzorovanej jedným z relevantných držiteľov registrácie. Prednášková činnosť, súčasť advisory board, sponzorované držiteľom registrácie relevantnej technológie. Sponzorovaná účasť na kongrese.
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. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR aj CRi), ORR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progression free survival PFS), DFS (disease free survival; prežívanie bez ochorenia), kvalita života. 2. Kombinácia I+V je fixný režim. Z klinického hľadiska za signifikantný prínos považujeme, ak je efekt porovnateľný alebo lepší ako kontinuálna liečba BTKi (ibrutinib, akalabrutinib) alebo ako liečba fixnou kombináciou VO (venetoklax + obinutuzumab). - V súčasnosti model kontinuálnej liečby v 1. línii nenapĺňa klinické potreby, pretože analogicky podľa modelu liečby CML – aj u CLL došlo k významnému predĺženiu prežívania a z toho vyplýva aj kumulatívna toxicita kontinuálnej liečby. Preto sa u CML vyvinul koncept „treatment free“ remisie. - Okrem pacientov s del 17p/ mutáciou TP53 (tu sa preferuje kontinuálna inhibícia BTK, pacient si ale môže po poučení vybrať aj fixný režim alebo môže mať komorbidity) môžeme preferovať v liečbe CLL fixné režimy bez vplyvu na liečebné výsledky a s predpokladanou nižšou toxicitou. - Ďalšou pridanou hodnotou je úspora nákladov. - Inou kapitolou sú pacienti s relapsom alebo refrakternosťou na liečbu. 3. Áno, má: štúdia GLOW – odhadovaný PFS v 42 mes pre fixnú kombináciu IV je 74,6 %. - Štúdia Resonate-2: odhadovaný PFS v 60 mes je 70 % v ramene s ibrutinibom kontinuálne. - Elevate TN: odhadovaný PFS v 60 mes je 72 % v ramene s akalabrutinibom kontinuálne (a 84% v ramene s akalabrutinibom + obinutuzumab, ktorý takto v SR nie je dostupný). - CLL 14: odhadovaný PFS v 60 mes je 62% pre fixnú kombináciu VO.

A0023 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.	1. Pri odhadovanej - incidencii CLL 5 pac /100 000 obyv / ročne (= 275 pac/r) - a z prevalencie watch and wait (odhadom z literatúry 27 pac /100 000 obyv / r (rozsah v literatúre je 27-49.5/100 000) + z toho symptomatická progresia cca 6,4% ročne = 87 pac/r) predpokladám spolu okolo 173 pacientov vhodných na liečbu (86 hneď pri dg + 87 v 1.línii, ale dlhšie ww), ktorí nemajú del 17p alebo mut TP53. Keďže je dostupná aj liečba VO, odhad je 50:50 – t. j. okolo 86 pacientov, v prípade, ak by nebola u žiadneho pacienta indikovaná kontinuálna liečba BTKi. V 1. línii je ale dostupný ak 2G BTKi akalabrutinib. Teoreticky odhadujem minimálne 60 pac/ ročne indikovaných na liečbu IV. 2. Vysoká efektivita vo všetkých podskupinách
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nie je
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Mnohí pacienti sú diagnostikovaní v rámci prevencií (okolo 80 %) u obvodného lekára alebo v rámci iných (hl. predoperačných) vyšetrení – v KO sa zistí leukocytóza alebo majú malú periférnu lymfadenopatiu. Niekedy príde pacient s nárastom LAP a leukocytózou náhle – najčastejšie k hematológovi, onkológovi, ale je odosielaný aj podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov. V prípade typického klinického obrazu stačí realizovať len vstupný KO + náter + prietokovú cytometriu periférnej krvi, pokiaľ je pacient na watch and wait. Ak má len uzlinovú prezentáciu realizujeme aj histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny v rámci dif dg iných lymfómov a kostnú dreň. 2. V 1. línii sa rozhodujeme hlavne podľa genetiky – del17p/ mut TP53, mutačného stavu IgHV a výkonnosti - Ibrutinib, akalabrutinib: preferované pri del 17p/ mut TP53, ale účinné vo všetkých podskupinách. Minulý rok boli vydané pre ibrutinib nové bezpečnostné hlásenia – KVS toxicita, náhle kardiálne úmrtia (viď EMA). Akalabrutinib v analýzach vykazuje zatiaľ menej NÚL, ale nevieme, či to nie je „class“ efekt, je nutné dlhšie sledovanie. Pracuje sa s ním ale výborne – máme skúsenosti zo štúdie. - venetoklax + obinutuzumab: účinné vo všetkých podskupinách okrem - del 17p/ mut TP53 pri sledovaní 65,4 mes medián PFS 49 mes (v 60 mes 40,6 % bez progresie) vs akalabrutinib sledovanie 5 rokov medián PFS nedosiahnutý (v 60 mes 71 % bez progresie). - Chemoimunoterapia CIT - FCR, BR – preferované pri mutovanom IgHV - FCR pre skupinu „fit“ a BR pre skupinu „unfit“ pacientov. Časť opinion leaderov vo svete dáva prednosť VO (chemo-free) pre potenciál purínových analógov (fludarabín) k rozvoju MDS/AML a poruche imunity. 3. V súčasnosti ŠDTP v SR nie sú aktualizované, ale 2011 som vydala malý manuál CLL + existujú guidelines Lymfómovej

	skupiny – posledná CLL 2017 – neaktualizované. V liečbe sa riadime podľa ESMO alebo NCCN – podľa platnej aktualizácie – teraz podľa NCCN, lebo ESMO z roku 2020/ 2021 je už nie úplne evidence based. 4. Pri relapse sa riadime podľa času relapsu – v prípade relapsu do 3 rokov hovoríme o včasnom, inak o neskorom relapse. V prípade „no response“ alebo relapsu do 6 mesiacov od ukončenia 1. línie hovoríme o refrakterite. V SR bola hranica nastavená na kategorizačnej komisii (pri vstupe ibrutinibu) na 18 mesiacov, čo je absolútne nesprávne nielen podľa evidence based, ale pacienti sú zbytočne liečení CIT, ktorá už aj tak nemá významnejší efekt a vystavení nadmernej toxicite. - Používame kontinuálne ibrutinib, venetoklax alebo fixný režim venetoklax + rituxmab. - Akalabrutinib nemáme k dispozícii. - Retreatment BR je možný pre veľmi neskorom relapse. - FCR sa považuje pri relapse za absolútne nevhodný režim pre jeho toxicitu a ev aj predchádzajúce podanie.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	CIT mohli aplikovať posledné 4 roky aj rajóny, preskripcia cieľovej liečby (ibrutinib, venetoklax) bola viazaná na centrá v ind. obmedzeniach. Nie všetky pracoviská v indikačných obmedzeniach sa kryjú s centrami v SR (neviem prečo). Niektorí pacienti boli nastavení a liečení v spolupráci centrum + rajón. Akalabrutinib nemá obmedzenie na centrá – nevieme prečo. Všeobecne je vhodnejšie centralizovať pacientov, lebo vidíme významné rozdiely podľa skúseností lekára a aj podľa tímu, v ktorom pracuje. Optimálne dávkovanie a toxicita sú kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov je manažment niekedy problémom. Ak nie je súlad v obmedzeniach, teoreticky všetci hematológovia majú právo podľa guidelines všetkých pacientov nastaviť v 1. línii na kontinuálny akalabrutinib, bez ohľadu na iné aspekty.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti – tzv. kohorta „frail“ – môžu mať problém s cestovaním aj v rámci okresu a aj do centra. Pri ťažkej komorbidite a krátkej očakávanej expektácii prežívania môžu stále dostávať paliáciu leukanom. Problém môže byť nedostupnosť lôžka pri nastavovaní na venetoklax. Naozaj občas vidíme tumor lysis. Táto komplikácia patrí na špecializované pracoviská.
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.	Fixná kombinácia v liečbe CLL predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti – aj účinnosťou, aj zlepšením kvality života + zníženie toxicity pri kontinuálnom podávaní.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematologické centrá - trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou – KHaT LF UK UN Ba, KOH NOÚ, KHaT JLF UK UN Martin, HO FN B. Bystrica, HO FN Prešov, KHaO UN LP Košice. Nastavený pacient môže prejsť do starostlivosti v rajóne.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• Podmienka ZP predpisovať liečivo 1x mesačne – tlak na zbytočné kontroly na ambulanciách – zbytočné odbery + financie + finančný tlak na pacienta + komunikačný tlak – veľa pacientov na ambulanciách.

	ZP neschvaľujú liečivo na 6 mesiacov, aj keď evidentne funguje, zbytočná administratívna záťaž na lekárov
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: - Zlepšenie účinnosti - Zníženie toxicity – menej infekcií, menej KVS toxicity, potenciálne menej indukovaných malignít pri ID pri CLL - Kvalita života pacienta – menej návštev u lekára, časť života žije ako „zdravý človek“	
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

Liečivo ibrutinib v kombinácii s venetoklaxom na liečbu doposiaľ neliečenej chronickej lymfocytovej leukémie.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.	
Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.	
Aby sme vám pomohli vyjadriť váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov.	
Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.	
O vás	
Vaše meno	■■■■
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	■■■■
Krátky opis organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko (ďalej LyL) je združením pacientov, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Skúsenosti s liečbou vkladajú do úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku diagnostiky, liečby, počas nej a aj potom ako aktívna liečba skončí. Základnými službami sú medicínska poradňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "patientských dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platformy slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Aktuálny člen správnej rady patientskej organizácie, ktorá má viac ako 40% ročného rozpočtu financovaný priemyslom.

Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Z výsledkov medzinárodného prieskumu Lymphoma Coalition Global Survey za roky 2020 a 2022, špecificky národného reportu pre Slovensko. Dostupný na našom webe https://lymfom.sk/celosvetovy-prieskum-pacientov-s-lymfomom/ Doplnené o štrukturované telefonické rozhovory so šiestimi konkrétnymi pacientami, ktorí podstúpili liečbu, ktorá je uvedená ako komparátor (3 ľudia) a skúsenosti pacientov v štádiu rozvinutej choroby, ale bez liečby (tzv. watch and wait), pýtali sme sa aj jedného pediatrického pacienta, ktorému sa transformoval Burkittov lymfóm do CLL (extrémne zriedkavé pri pediatrických pacientoch). Až včera sa nám podarilo identifikovať pacientky, ktoré sú na ibrutinibe, avšak pre nedostatok času a uplynutý termín ich už nevieme zahrnúť do hodnotenia. Potrebovali by sme viac času na komplexnejšie posúdenie. Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Život s CLL sa u pacientov zmenil najmä po psychickej a sociálnej stránke, keďže ide o chronické a nevyliciteľné ochorenie, kde pri viacerých pacientoch je niekoľko rokov len v štádiu pozorovania a manažovania príznakov liečby bez primárnej liečby ochorenia. Dvaja zo 6tich opýtaných pacientov uviedli, že ochorenie ich priviedlo k rozvodu manželstva, následnej návšteve psychiatra. U dvoch spôsobuje úzkosť a depresiu, u všetkých opýtaných bolesť a diskomfort, následné fyzické obmedzenie až vyčerpanosť, 4 zo 6 uviedli zhoršenie vzťahov v rodine, 3 zo 6 uviedli stratu príjmu z dôvodu práceneschopnosti, 2 uviedli zníženie príjmov aj v súvislosti s platbami za lieky, 2 uvádzajú zníženie príjmov v súvislosti so zvýšenými nákladmi na lieky.
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú	O pacientov sa starajú manželky, dvaja pacienti sú z dôvodu rozvodu odkázaní sami na seba, o dvoch pacientov sa starajú rodičia. Traja opatrovatelia uviedli zvýšenú sociálnu izolovanosť, úzkostlivosť a nervozitu z ochorenia partnera alebo dieťaťa. Pacientka, ktorá je samoživiteľka uviedla, že jej dcéra "stratila bežný radostný život, keďže matka nevládze zvládať bežné činnosti", v partnerovi to vyvolávalo agresivitu a nespokojnosť".
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Pacienti sa dostali k obvodnému a následne hematológovi zo špecializácii: neurológ, zubár, kardiológ (arytmia), reumatológ, alergológ. Pacienti uvádzajú aj následné ORL vyšetrenie, USG, krvné testy, hospitalizáciu pre biopsiu uzliny (chirurgia), trepanobiopsia kostnej drene (hematológia). Dĺžka diagnostiky variovala od 3 týždňov do 3 mesiacov.
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:	

1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Hematológ (raz za I-IIQ) - odber krvi, kontrola slizníc, dýchania, USG brucho 1x ročne, EKG, genetické vyš. 1x ročne, Pneumológ - RTG pľúc, najčastejšie endokrinológ, očný, ORL, neurológ, kardiológ, reumatológ, angiológ, urológ, dermatológ. 2. Pacienti užívajú lieky na nevoľnosť, nechutenstvo, únavu a bolesť hlavy 3. Pacienti, ktorí prešli režimom FCR uvádzajú, jeden pacient uviedol alergickú reakciu na rituximab, ostatné nežiaduce účinky horúčka, bolesti žalúdka, zápcha, únava, bolesť hlavy, nechutenstvo, nevoľnosť, znížená imunita, infekcie.
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	V súčasnosti túto otázku nedokážeme posúdiť, potrebovali by sme viac času.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	Je známe, že ibrutinib tak ako venetoklax sú v tabletkovej forme, v porovnaní s inými režimami ako FCR je významný rozdiel vo forme podania, kedy pri kombinácii ibrutinib+ venetoklax pacient užíva doma, nemá teda zvýšené náklady na dopravu do centra na podanie liečiva, rovnako ho to neobmedzuje pri pracovnej činnosti (čo sa alokácie času na užívanie liekov týka). V tomto ohľade je tabletková forma výhodou. Rovnako z psychologického ohľadu, keď dôjde u pacienta k stavu, že musí nastúpiť na 1. líniu liečby, už má za sebou mesiace až roky života s ochorením (watch and wait). Vďaka počas tohto obdobia, že 1. línia nebude znamenať hospitalizáciu a pravidelné vnútrožilové podávanie značne dokáže uľaviť na psychike, ktorá je počas watch and wait fázy značne exponovaná.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? *Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.	Nemali sme dostatok času sa dopýtať pacientov. Trvalo nám dlhšie dohľadať pacientov na danom liečive/kombinácie liečiv.
C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré máte, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vnímate ako riziko?	N/A
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa vás potrebné komunikovať pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?	Pacienti potrebujú kontakty a konkrétne osoby, na ktoré sa môžu obrátiť v prípade komplikácií a nejasných, prípadne akútne vzniknutých otázok ohľadom spôsobu užívania, komplikácií. Takéto poradenstvo by malo byť dostupné pacientom (dvíhanie telefónov, odpovedanie na emaily). Z poradenstva nášho združenia vieme, že najviac otázok prichádza v poobedňajších hodinách, večer a cez víkendy. Vždy keď sú dvere, telefóny a emaily ambulancii nedostupné.

H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu?	Režim predpisovania daných liečiv. Ak je predpisovanie viazané napr. ku kontrole u hematológa, kde sú čakacie doby na vyšetrenie aj niekoľko mesiacov, tak sa môže stať, že pacient zostane bez tabletiiek na určitú dobu a naruší sa tak adherencia a režim, zníži sa efekt liečby. Vieme od jednej pacientky z východu Slovenska, ktorá nedávno umrela, že toto konkrétne bol jej prípad.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Nevieme momentálne posúdiť.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?	Zníženie množstva návštev nemocnice, menej absencií v práci, možnosť venovať sa iným činnostiam, zníženie psychickej záťaže.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	N/A
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z vašich odpovedí. Ak je to pre vás ťažké, požiadajte niekoho z vášho blízkeho okolia, aby si prečítal vaše odpovede a pomohol vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. • Život s CLL sa u pacientov zmenil najmä po psychickej a sociálnej stránke, keďže ide o chronické a nevyliciteľné ochorenie, kde pri viacerých pacientoch je niekoľko rokov len v štádiu pozorovania a manažovania príznakov liečby bez primárnej liečby ochorenia. • Opatrovatelia uviedli zvýšenú sociálnu izolovanosť, úzkostlivosť a nervozitu z ochorenia partnera alebo dieťaťa. • Dĺžka diagnostiky variovala od 3 týždňov do 3 mesiacov a pacientom boli spozorované príznaky ochorenia u najrôznejších špecialistov. Nie je jednotný vstupný bod na ceste pacienta s CLL. • Vďaka počas obdobia sledovania a čakania, že 1. línia nebude znamenať hospitalizáciu a pravidelné vnútrožilové podávanie dokáže značne uľaviť na psychike pacienta a rodiny, ktorá je počas watch and wait fázy značne exponovaná. • Dôležité je nastaviť vhodné preskripčné obmedzenia, aby bolo liečivo dostupné pacientom tak, aby nemuseli na niekoľko dní/týždňov prerušovať liečbu, kým sa dostanú k špecialistovi.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia žiadosti liečiva ibrutinib o rozšírenie indikácie komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu cez portál kategorizácie a 2 žiadosti o súčinnosť (e-mailová komunikácia). Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z

Požadované doplnenia Dátum poslatia výzvy: 28.02.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 23.03.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie porovnania výsledkov účinnosti a bezpečnosti ibrutinibu v kombinácii s venetoklaxom voči komparátoru venetoklax+obinutuzumab na liečbu predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou.	DR poskytol požadované porovnanie cez neverejnú časť portálu kategorizácie.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať farmako-ekonomický model a farmako-ekonomickú analýzu o nákladovú efektívnosť liečebnej kombinácie ibrutinib+venetoklax v porovnaní s komparátorom venetoklax+obinutuzumab.	DR dodal aktualizovaný farmako-ekonomický model ako aj nepriame porovnanie s požadovaným komparátorom cez neverejnú časť portálu kategorizácie.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie dáta zo štúdie GLOW (s mediánom dĺžky sledovania 46 mesiacov alebo v prípade dostupnosti novšie).	DR dodal aktualizovaný farmako-ekonomický model a nepriame porovnania obsahujúce najnovšie dáta zo štúdie GLOW cez neverejnú časť portálu kategorizácie.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z

Požadované doplnenia Dátum poslatia výzvy: 28.04.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 26.5.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Upraviť v modeli účinnosť jednotlivých liečiv v následných líniiach liečby pomocou pomerov rizík v súlade s klinickými štúdiami.	DR upravil HR pre liečebný režim BR na základe štúdie ASCEND. Zároveň trvá na svojom nastavení rovnakého prežívania bez progresie pre následné liečby ibrutinib, venetoklax + rituximab a venetoklax.	Odpoveď akceptujeme , nastavenie však je zdrojom neistoty v modeli. Bližšie sa k nastaveniu vyjadrujeme v časti 5.2.6.
Znížiť v modeli maximálnu dĺžku následnej liečby u liečob, ktoré sa užívajú do progresie tak, aby bližšie zodpovedala klinickej realite alebo modelovať následnú liečbu iným spôsobom, ako do progresie.	DR v rámci analýzy scenárov predložil scenár, kde sa počíta s podielom pacientov, ktorí predčasne ukončia liečbu, vychádzajúci zo štúdie RESONATE.	Odpoveď akceptujeme , scenár preferujeme v NIHO nastavení modelu, viac viď kapitola 5.2.6. Aj pri tomto nastavení však môže byť dĺžka následnej liečby nadhodnotená.
Umožniť v modeli voľbu parametrizácií.	DR umožnil voľbu požadovaných parametrizácií.	Odpoveď akceptujeme.
Dodať do modelu K-M dáta zo štúdií CAPTIVATE, GLOW a E1912.	DR vložil K-M dáta do modelu.	Odpoveď akceptujeme.
Umožniť v modeli výber vyprchania prínosu v súlade s hodnotením NICE.	DR doplnil do modelu možnosť vyprchania prínosu na testovanie scenárov.	Odpoveď akceptujeme.
Upraviť v modeli použité hodnoty kvality života v líniiach PFS 2L a PPS v súlade s hodnotením NICE.	DR upravil hodnotu kvality života v štádiu PFS 2L.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania žiadosti: 23.03.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 23.03.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasnenie informácií a referencií uvedených vo farmako-ekonomickom rozbere týkajúcich sa zdôvodnenia zrušenia indikačných centier.	DR doplnil požadované informácie.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania žiadosti: 26.04.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 03.05.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Objasniť, prečo taký veľký podiel pacientov na liečbe venetoklax+obinutuzumab užíva po progresii v následnej línii ibrutinib.	DR doplnil požadované informácie.	Odpoveď akceptujeme.
Objasniť, prečo rozdelenie pacientov do následnej línii v modeli nezodpovedá uskutočnenému prieskumu.	DR vysvetlil, že po výzve č. 2 došlo k opätovnej konzultácii zloženia následnej liečby a výsledok konzultácie bol použitý ako základné nastavenie modelu.	Odpoveď akceptujeme.