

Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) v 1. línii liečby dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

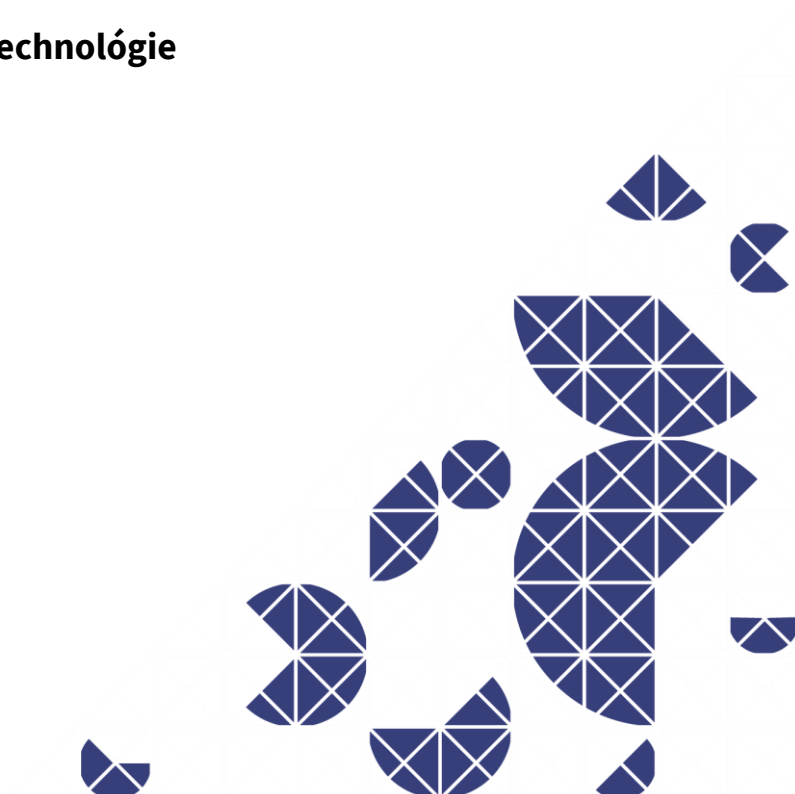
Číslo žiadosti:
29317

ATC skupina:
L01EL03

ŠÚKL kód:
9166D

Publikované dňa:
09.04.2024

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 53A

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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)	19
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)	22
3.4. Opis intervencie (B0001).....	26
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020).....	26
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020).....	27
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	27
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	27
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	28
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	29
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)	30
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	31
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti.....	31
4.2. Klinická účinnosť.....	32
4.3. Bezpečnosť.....	47
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu.....	53
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	60
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	60
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	60
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	75
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	77
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	78
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	78
6.2. Základný scenár predložený DR	78
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	80
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	84
7.1. Zhrnutie hodnotenia etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov	84
7.2. Etická analýza	85
7.3. Organizačné aspekty	85
7.4. Sociálno-pacientske aspekty.....	87
7.5. Právne aspekty.....	88
8. Zdroje	90
9. Apendix	93
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	93
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	101
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	107
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	107
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	108

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia.....	12
Tabuľka 2: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Raia.....	19
Tabuľka 3: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Bineta	19
Tabuľka 4: Hodnotenie podľa ECOG skóre, jednotlivé stavy.....	23
Tabuľka 5: Iniciálna liečba pacientov s CLL podľa Lymfómovej skupiny Slovensko – „fit pacienti“	24
Tabuľka 6: Iniciálna liečba pacientov s CLL podľa Lymfómovej skupiny Slovensko – „unfit pacienti“	24
Tabuľka 7: Liečba relapsu podľa Lymfómovej skupiny Slovensko	25
Tabuľka 8: Zastúpenie liečebných režimov v 1. línii liečby CLL na Slovensku podľa DR lieku Imbruvica.....	26
Tabuľka 9: Relevantné komparátory podľa NIHO	28
Tabuľka 10: Opis klinickej štúdie SEQUOIA	33
Tabuľka 11: Opis populácie pacientov liečených ZANU v štúdiu SEQUOIA	35
Tabuľka 12: Časy dátových analýz	35
Tabuľka 13: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 1 v ukazovateli mortalita – OS	40
Tabuľka 14: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 2 v ukazovateli mortalita – OS	41
Tabuľka 15: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 1 v ukazovateľoch morbidity – PFS, ORR.....	43
Tabuľka 16: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 2 v ukazovateli morbidity – PFS.....	44
Tabuľka 17: Výsledky EQ-5D-5L.....	45
Tabuľka 18: Zmeny vo východiskových hodnotách aspektov kvality života meraných cez QLQ-C30 v 12. a 24. týždni	45
Tabuľka 19: Výsledky neukotvených MAIC analýz ZANU voči komparátorom v ukazovateli OS	46
Tabuľka 20: Výsledky neukotvených MAIC analýz ZANU voči komparátorom v ukazovateli PFS-INV.....	46
Tabuľka 21: Nežiaduce udalosti podľa DR	62
Tabuľka 22: Nežiaduce udalosti vstupujúce do modelu v NIHO nastavení	63
Tabuľka 23: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PrePS	64
Tabuľka 24: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTP.....	66
Tabuľka 25: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PPS.....	67
Tabuľka 26: Prehľad AIC a BIC kritérií v PFS2L.....	71
Tabuľka 27: Podávanie a titrácia dávky VEN (Venclyxto) v kombinovanom podávaní s OBI alebo s rituximabom ..	75
Tabuľka 28: Výsledky základného scenára predloženého DR	76
Tabuľka 29: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	77
Tabuľka 30: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	77
Tabuľka 31: Odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu podľa DR	78
Tabuľka 32: Podiel liečiv na trhu pred a po kategorizácii Brukinsy podľa DR	79
Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	80
Tabuľka 34: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	80
Tabuľka 35: Odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO	81
Tabuľka 36: Nahrádzaná liečba – podiel na trhu podľa NIHO	81
Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	83
Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	83

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčanie pre 1. líniu liečby CLL.....	20
Obrázok 2: NCCN odporúčania u pacientov bez mutácie TP53 alebo del 17p	21
Obrázok 3: NCCN odporúčania u pacientov s mutáciou TP53 alebo del 17p	21
Obrázok 4: Proces iniciálnej genetickej diagnostiky CLL	22
Obrázok 5: Stanovenie diagnózy CLL/SLL	23
Obrázok 6: Dizajn štúdie SEQUOIA.....	34
Obrázok 7: Charakteristiky populácií použité v párovaní, modely 1 a 2 (ZANU vs. AKA)	37
Obrázok 8: Charakteristiky populácií použité v párovaní, modely 1 – 3 (ZANU vs. IBR).....	38
Obrázok 9: Charakteristiky populácií použité v párovaní, modely 1 a 2 (ZANU vs. VEN+OBI)	39
Obrázok 10: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO máj 2021)	40

Obrázok 11: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO október 2022).....	41
Obrázok 12: Ukazovateľ OS v kohorte 2 (DCO máj 2021)	41
Obrázok 13: Ukazovatele OS a PFS v kohorte 2 (DCO október 2022)	42
Obrázok 14: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO máj 2021)	43
Obrázok 15: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO október 2022)	44
Obrázok 16: Ukazovateľ PFS v kohorte 2 (DCO máj 2021)	44
Obrázok 17: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii SEQUOIA	48
Obrázok 18: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa	49
Obrázok 19: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – AEI akéhokoľvek stupňa	50
Obrázok 20: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – nežiaduce udalosti stupňa 3+.....	51
Obrázok 21: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – vybrané AEI stupňa 3+	52
Obrázok 22: Komparatívna bezpečnosť ZANU a IBR – nežiaduce udalosti stupňa 3+	53
Obrázok 23: Štruktúra modelu.....	61
Obrázok 24: Prehľad parametrizácií v poolovaných dátach od pacientov na ZANU v ukazovateli PrePS	64
Obrázok 25: Prehľad parametrizácií v ramene BR v ukazovateli PrePS.....	65
Obrázok 26: Priemerná krivka exponenciálnych distribúcií pre ZANU a BR v ukazovateli PrePS vstupujúca do modelu	65
Obrázok 27: Prehľad parametrizácií v ukazovateli TTP.....	66
Obrázok 28: Prehľad parametrizácií v ramene VEN+R zo štúdie MURANO v ukazovateli PPS	68
Obrázok 29: Prehľad parametrizácií v ramene IBR zo štúdie RESONATE v ukazovateli PPS	68
Obrázok 30: Priemerná krivka exponenciálnych distribúcií pre VEN+R a IBR v ukazovateli PPS vstupujúca do modelu	69
Obrázok 31: Prežívanie v modeli podľa DR a podľa NIHO	70
Obrázok 32: Prehľad parametrizácií v ramene VEN+R zo štúdie MURANO v ukazovateli PFS (PFS2L)	71
Obrázok 33: Prehľad parametrizácií v ramene IBR zo štúdie RESONATE v ukazovateli PFS (PFS2L)	72
Obrázok 34: Priemerná krivka exponenciálnych distribúcií pre VEN+R a IBR v ukazovateli PFS (PFS2L) vstupujúca do modelu	72

Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti (<i>z angl. adverse events</i>)
AEI	AE, ktoré sú predmetom záujmu (<i>z angl. adverse events of interest</i>)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (<i>z angl. Akaike information criterion</i>)
AKA	akalabrutinib
ALE	alemtuzumab
AOPP	Asociácia na ochranu práv pacientov SR
Bcl-2	antiapoptotický proteín Bcl-2 (<i>z angl. B-cell lymphoma-2</i>)
BIC	Bayesovo informačné kritérium (<i>z angl. Bayesian information criterion</i>)
BR	bendamustín + rituximab
BSA	plochu tela (<i>z angl. body surface area</i>)
BTK	Brutonova tyrozínkináza
BTKi	inhibitor BTK
CADTH	kanadský HTA inštitút (<i>z angl. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>)
CI	konfidenčný interval (<i>z angl. confidence interval</i>)
CIRS	hodnotenie pridružených ochorení podľa orgánových systémov (<i>z angl. Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CIRS-G	geriatrické CIRS skóre
CLBO	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronická lymfocytová leukémia (<i>z angl. chronic lymphocytic leukaemia</i>)
CLR	chlorambucil + rituximab
CMA	analýza minimalizácie nákladov (<i>z angl. cost minimization analysis</i>)
CO	cross-over
CP	dokumenty pre výbor (<i>z angl. committee papers</i>)
CR	kompletná odpoveď (<i>z angl. complete response</i>)
CT	počítačová tomografia (<i>z angl. computed tomography</i>)

CUA	analýza nákladovej efektívnosti (z angl. <i>cost utility analysis</i>)
D	dexametazón
DCO	dátum zberu dát (z angl. <i>data cut-off</i>)
DOR	trvanie odpovede (z angl. <i>duration of response</i>)
DR	držiteľ registrácie
EAG	pracovná skupina v NICE (z angl. <i>Evidence Assessment Group</i>)
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. <i>evidence-based medicine</i>)
ECOG	metóda hodnotenia zdravotného stavu onkologických pacientov (z angl. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLC-C30	Dotazník hodnotiaci celkový zdravotný stav pacienta a kvalitu života spojenú so zdravím (z angl. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30</i>)
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (z angl. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESMO-MCBS	ESMO stupnica veľkosti klinického prínosu (z angl. <i>ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
ESS	efektívna veľkosť populácie (z angl. <i>effective sample size</i>)
FCR	fludarabín + cyklofosamid + rituximab
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
FISH	fluorescenčná <i>in situ</i> hybridizácia
HDMP	vysokodávkovaný metylprednizolón (z angl. <i>high-dose methylprednisolone</i>)
HEM	hematológ
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	pomer rizika (z angl. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	kvalita života spojená so zdravím (z angl. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	ibrutinib
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IDE	idelalisib
<i>IGHV</i>	gén pre ťažký reťazec imunoglobulínu (z angl. <i>immunoglobulin heavy chain variable region gene</i>)
INV	ošetrojúci lekár (z angl. <i>investigator</i>)
IO	indikačné obmedzenie
IPD	individuálne patientske dáta (z angl. <i>individual patient data</i>)
IRC	nezávislá hodnotiacia komisia (z angl. <i>independent review committee</i>)
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. <i>intention to treat</i>)
iwCLL	Medzinárodný workshop o CLL (z angl. <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
KM	Kaplan-Meier
LDH	laktátdehydrogenáza
LS	najmenšie štvorce (z angl. <i>least-squares</i>)
MAIC	nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
mDOR	medián DOR
MEA	zmluva o podmienkach úhrady (z angl. <i>managed entry agreement</i>)
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov (z angl. <i>Medical Subject Headings</i>)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
ML	malígne lymfómy
mOS	medián OS
mPFS	medián PFS
MRI	magnetická rezonancia (z angl. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
MZL	lymfóm okrajovej zóny (z angl. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NCCN	Národná komplexná sieť proti rakovine (z angl. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
ND	nedosiahnutý

NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (<i>z angl. The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NK	efektorové bunky imunitného systému (<i>z angl. natural killers</i>)
NMA	sieťová meta-analýza (<i>z angl. network meta-analysis</i>)
OBI	obinutuzumab
OFA	ofatumumab
ONK	onkológ
OR	pomer šancí (<i>z angl. odds ratio</i>)
ORR	celková miera odpovede (<i>z angl. overall response rate</i>)
OS	celkové prežívanie (<i>z angl. overall survival</i>)
OZ	občianske združenie
p	p-hodnota
PD	stav po progresii (<i>z angl. progressed disease</i>)
PD	progredované ochorenie (<i>z angl. progressed disease</i>)
PFS	prežívanie bez progresie (<i>z angl. progression free survival</i>)
PFS2L	PFS v 2. línii
PO	pacientska organizácia
PPS	prežívanie po progresii (<i>z angl. post-progression survival</i>)
PR	čiasočná odpoveď (<i>z angl. partial response</i>)
PrePS	prežívanie pred progresiou (<i>z angl. pre-progression survival</i>)
PSM	model rozdeleného prežívania (<i>z angl. partitioned survival model</i>)
R/R	relabujúci/refraktérny
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (<i>z angl. randomized controlled trial</i>)
R-FCM	rituximab + fludarabín + cyklofosfamid + mitoxantrón
SAE	závažné AE (<i>z angl. severe adverse events</i>)
SD	štandardná odchýlka (<i>z angl. standard deviation</i>)
SEER	Sledovanie, epidemiológia a konečné výsledky (<i>z angl. Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
SLL	lymfóm malých lymfocytov (<i>z angl. small lymphocytic lymphoma</i>)
SOS	Slovenská onkologická spoločnosť
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (<i>z angl. Summary of Product Characteristics</i>)
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
TE	s liečbou súvisiace (<i>z angl. treatment-emergent</i>)
TLS	syndróm nádorového rozpadu (<i>z angl. tumor lysis syndrome</i>)
TP53	gén pre tumor proteín p53 (<i>z angl. tumor protein p53 gene</i>)
TTD	čas do ukončenia liečby (<i>z angl. time to treatment discontinuation</i>)
TTP	čas do progresie (<i>z angl. time to progression</i>)
UK	Spojené kráľovstvo (<i>z angl. United Kingdom</i>)
VEN	venetoklax
VEN+OBI	VEN+OBI
VEN+R	VEN + rituximab
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZANU	zanubrutinib
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Brukinsa v indikácii liečby dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu a dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá zľave ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 5 424 €. 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 vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Z toho dôvodu odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu znižujúcu túto neistotu nad rámec potrebných ■■■ %.

- **Odporúčame zvážiť** úpravu indikačného obmedzenia (IO) nasledovne (zmena odrážok, podčiarknutý text pridaný, preškrtnutý text vypustený):

Hradená liečba zanubrutinibom sa môže indikovať:

- a) u dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu,
- b) u ~~dospelých~~ pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou s prítomnou mutáciou v *TP53* alebo del 17p:

- starších ako 65 rokov, alebo
- starších ako 18 rokov a s komorbiditou.

Liečba je hradená pacientom s výkonnostným statusom ECOG 0 – 2.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

- **Odporúčame zvážiť** zavedenie indikačných centier do IO podobne ako pri liečivách ibrutinib a venetoklax a v tomto zmysle zosúladienie indikačných obmedzení venetoklaxu, ibrutinibu, akalabrutinibu a zanubrutinibu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je nevyliciteľná biologicky heterogénna choroba s rozličnou prezentáciou a priebehom ochorenia, kedy sú pacienti liečení za účelom spomalenia progresie. Niektorí pacienti sú v štádiu stabilného ochorenia mnoho rokov so žiadnymi alebo minimálnymi prejavmi. Pri prepuknutí aktívneho ochorenia je najčastejším prejavom zväčšenie lymfatických uzlín, pečene alebo sleziny, výskyt B-symptómov, lymfocytóza, či rekurentné infekcie. V terminálnej fáze dochádza ku závažným systémovým infekciám, krvácaniu alebo závažnej strate hmotnosti. Obe klinické odborníčky uviedli, že kategorizáciou ZANU by sa zlepšilo poskytovanie zdravotnej starostlivosti najmä z dôvodu dostupnosti širšieho spektra možností liečby u tejto rôznorodej skupiny pacientov.
- Hodnotený liečebný režim:
 - ZANU = zanubrutinib
- Komparátorom je režim:
 - IBR = ibrutinib
 - AKA = akalabrutinib
 - VEN+OBI = venetoklax + obinutuzumab

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Na základe dodaných neukotvených nepriamych porovnaní upravených párovaním (z angl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, unanchored MAIC) považujeme klinický**

prínos ZANU v porovnaní s AKA, IBR a VEN+OBI za podobný. Predpoklad o podobnom účinku ZANU a ostatných komparátorov podporuje aj skutočnosť, že v zahraničných odporúčaniach majú v 1. línii liečby CLL inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton's tyrosine kinase inhibitors, BTKi) aj VEN+OBI podobné postavenie (pri IBR je však zohľadnená vyššia toxicita).

- Nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti ZANU oproti všetkým komparátorom v ukazovateľoch celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS) a prežívanie bez progresie (z angl. progression free survival, PFS) podľa všetkých modelov použitých v nepriamych porovnaníach. Porovnanie ostatných ukazovateľov morbiditu a kvality života nie je dostupné.
- Bezpečnosť liečby ZANU bola MAIC analýzami porovnávaná iba s ostatnými BTKi – AKA a IBR. Oproti AKA bola u pacientov liečených ZANU pozorovaná ■ pravdepodobnosť výskytu krvácania akéhokoľvek stupňa (OR ■). Pri nežiaducich udalostiach 3. a vyššieho stupňa bola preukázaná ■ pravdepodobnosť výskytu hypertenzie, infekcie, či iných malignít a ■ pravdepodobnosť výskytu bolesti hlavy a hnačky. Oproti IBR ZANU ■ v bezpečnostnom profile, dosiahnutím štatisticky ■ pravdepodobnosti výskytu anémie (OR ■), hypertenzie (OR ■) a fibrilácie predsiení (OR ■) 3. a vyššieho stupňa.
- **Kvalita klinického dôkazu nepriamych porovnaní závisí vo veľkej miere od vstupujúcich klinických štúdií.**
 - Podľa NIHO je kvalita dôkazu zo štúdie SEQUOIA, ktorá vstupuje do MAIC analýz za ZANU, limitovaná. Problémom internej validity vyvolávajúcou neistotu je nezrelosť OS dát, či jednoramenný dizajn kohorty 2. Za hlavnú limitáciu v kontexte externej validity považujeme nezahrnutie skupiny dospelých pacientov s CLL, ktorí sú mladší ako 65 rokov a zároveň nemajú komorbiditu a nezariadenie pacientov s ECOG skóre (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) vyšším ako 2 alebo pacientov s pridruženými ochoreniami.
 - Výsledky použitých MAIC analýz ZANU s komparátormi sú spojené s neistotou. Podľa všetkých prezentovaných modelov v MAIC analýzach došlo k redukcii efektívnej veľkosti populácie (z angl. effective sample size, ESS) pre ZANU, čo poukazuje na rozdielnosť populácií v zahrnutých klinických štúdiách. Limitáciou neukotvených MAIC analýz je nepoužitie všetkých prognostických faktorov do porovnania. Ošetrovanie výsledkov o vplyv pandémie COVID-19 považujeme za akceptovateľné.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **ZANU pri požadovanej výške úhrady 5 423,57 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Z dôvodu rovnakého klinického prínosu bola pre porovnanie zvolená analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost Minimization Analysis, CMA).

V pôvodnom základnom scenári DR ZANU spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti iba voči IBR s inkrementálnymi nákladmi -27 002 €. Oproti AKA s inkrementálnymi nákladmi 260 602 € a oproti VEN+OBI s inkrementálnymi nákladmi 348 208 € nie je nákladovo efektívny. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

V NIHO nastavení podľa DR navrhovanej úhrady ZANU nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti, nakoľko s inkrementálnymi nákladmi voči IBR ■ €, s inkrementálnymi nákladmi voči AKA ■ € a s inkrementálnymi nákladmi oproti VEN+OBI ■ € ZANU nepreukázal nákladovú efektívnosť. Aby bol ZANU nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jedno balenie lieku Brukinsa môže byť maximálne vo výške ■ €, čo znamená zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární (5 424 €).

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Táto neistota vyplýva najmä z dôvodu modelovania nákladov na lieky podľa PFS. Neistotu odporúčame adresovať požadovaním dodatočnej zľavy.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu zo zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP) za liek Brukinsa v 1. línii liečby pacientov s CLL podľa navrhovanej indikácie v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. €

v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad voči nahrádzanej liečbe (AKA, IBR a VEN+OBI) v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. € ■. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nezahrnutia podskupiny pacientov s komorbiditami, ktorí sú mladší ako 65 rokov, a miery budúcej penetrácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť úpravu IO lieku Brukinsa, aby bola v súlade s populáciou pacientov užívajúcich ZANU v klinickej štúdii SEQUOIA, tzn. aby bola liečba indikovaná pacientom s doteraz neliečenou CLL starším ako 65 rokov alebo pacientom starším ako 18 rokov a s komorbiditou a s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p.
- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie IO lieku Brukinsa o celkový zdravotný stav pacientov. Medzi inklúznymi kritériami štúdie SEQUOIA sme identifikovali výkonnosť status pacientov podľa ECOG 0 – 2.
- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie IO lieku Brukinsa o zoznam špecializovaných centier z IO lieku Imbruvica. Evidujeme, že v IO lieku Calquence nie je podanie liečby viazané na špecializované centrum. Odporúčame preto zosúladiť IO liekov Brukinsa, Imbruvica a Calquence v kontexte obmedzenia podania a preskripcie na špecializované centrá.

Poznámka

- Kritériá 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 kompletnej žiadosti o kategorizáciu	31.07.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.09.2023 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	24.10.2023
Prerušenie konania č. 1	24.10.2023 – 22.11.2023 (23.10.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 1, 22.11.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	15.12.2023 – 12.01.2024 (14.12.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 2, 12.01.2024 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	27.01.2024 – 23.02.2024 (26.01.2024 bola zverejnená výzva na opravu č. 3, 23.02.2024 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	09.04.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	129 dní

¹Dňa 30.08.2023 bola v zmysle ustanovenia podľa § 75 ods. 8 zákona č. 363/2011 Z. z. na kategorizačnom portáli zverejnená Výzva na doplnenie žiadosti. DR požadované doplnil 06.09.2023. Podľa § 75 ods. 8 zákona bol aktualizovaný termín rozhodujúceho začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronická lymfocytová leukémia (CLL) • MKCH-10²: C91.1 • MeSH³: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s CLL. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a) Dospelí pacienti s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu. • b) Dospelí pacienti s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou s prítomnou mutáciou <i>TP53</i> alebo del 17p. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Zanubrutinib je ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK), enzýmu, ktorý je zodpovedný za prežívanie, delenie a migráciu B-lymfocytov. <p>Odporúčaná denná dávka zanubrutinibu je 320 mg. Užíva sa perorálne v tabletovej forme v plnej dávke (4x80 mg tbl) raz denne alebo 2x denne po 160 mg (2x80 mg tbl).</p> <p>MeSH³: zanubrutinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib v monoterapii Ibrutinib je inhibítorom BTK. Užíva sa perorálne. Odporúčaná denná dávka je 420 mg. • Akalabrutinib v monoterapii Akalabrutinib je inhibítorom BTK. Užíva sa perorálne. Odporúčaná denná dávka je 200 mg. • Kombinácia VEN+OBI (venetoklax + obinuzumab) Venetoklax je selektívny inhibítor antiapoptotického proteínu Bcl-2 (B-cell lymphoma-2). Obinuzumab je rekombinantná monoklonálna

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10) [Nádory \(C00-D48\)](#).

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

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<p>protilátka rozpoznávajúca CD20 antigén na B-lymfocytoch. 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 raz denne od 1. dňa 3. cyklu OBI až do posledného dňa 12. cyklu. Odporúčané dávkovanie OBI v kombinácii s VEN 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.</p> <p>MeSH³: ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax, obinutuzumab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) • DOR (z angl. duration of response; trvanie odpovede) • ORR (z angl. overall response rate; celková miera odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁵ a EQ-5D-5L⁶
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ EORTC QLQ-C30 = 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).

⁶ EQ-5D-5L = dotazník zdravia vypracovaný skupinou EuroQoL; dotazník má 5 oblastí (5D), z ktorých každá má 5 úrovní odpovede (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) [1].
- Klinické postupy vypracované ESMO, NCCN a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- 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).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, CADTH⁸, SÚKL⁹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷, CADTH⁸).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁷ National Institute for Health and Care Excellence

⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 19.09.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 19.09.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (ZM) a kontrolované vedúcimi (FT, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie a nepriamych porovnaní bolo čiastočne prebrané z hodnotení NICE a CADTH.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 24.10.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (24.10.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti. Taktiež sme oslovili hlavnú odborníčku Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre hematológiu. Na základe odporúčaní boli následne kontaktovaní aj ďalší odborníci z klinickej praxe. Do hodnotenia sa zapojili dve odborníčky.

Pacientske organizácie (PO) boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 24.10.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie: Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko a občianske združenie Hematologický pacient. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia. Využili sme vstupy anglických pacientskych organizácií Chronic Lymphocytic Leukaemia Support, Leukaemia Care a Lymphoma Action dostupné v sprievodnej dokumentácii hodnotenia NICE [39].

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 poisťovní 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 neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie

Malígne lymfómy (ML) sa môžu prejavovať ako „solídne“ nádory (lymfómy) alebo vo forme lymfocytovej leukémie, pri ktorej sú postihnuté tkanivá infiltrované skôr difúzne [2]. Chronická lymfocytová leukémia (z angl. chronic lymphocytic leukaemia; CLL) je chronické lymfoproliferatívne ochorenie charakterizované progresívnou akumuláciou nefunkčných monoklonových lymfocytov v krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine [2, 3, 4, 5]. Často mu predchádza asymptomatická premalígna B-bunková lymfocytóza. Transformácia do CLL prebieha asymptomaticky, no hromadenie malígnych buniek nakoniec vedie k symptomatickému prejavu ochorenia [1, 8].

Za neleukemickú formu CLL vyznačujúcu sa rovnakými patologickými a imunofenotypovými charakteristikami nádorových buniek je považovaný lymfóm malých lymfocytov (z angl. small lymphocytic lymphoma; SLL) radiaci sa medzi non-Hodgkinove lymfómy. Ochorenie je označované ako CLL pri detegovanej lymfocytóze ($> 5 \times 10^9/l$); pri prítomnej lymfadenopatii alebo splenomegálii je ochorenie diagnostikované ako SLL [2, 3, 4, 6, 7]. Pri SLL chýbajú črty leukemizácie (v periférnej krvi je $< 5 \times 10^9/l$ B-buniek) [6, 7, 15].

CLL je najčastejšie vyskytujúcou sa leukémiou u dospelých v Európe a v Severnej Amerike, tvoriac 25 – 30 % všetkých leukémií s incidenciou 4,2 – 5/100 000 obyvateľov ročne [1, 2, 5, 7]. V menej ako 10 % prípadov sa CLL manifestuje ako SLL s primárnou lokalizáciou nádoru v lymfatických uzlinách, čo predstavuje menej ako 5 % všetkých non-Hodgkinových lymfómov [6].

CLL môže v 5 – 10 % transformovať do iných lymfoproliferácií (tzv. Richterov syndróm) [2, 8]. U väčšiny takýchto pacientov (85 %) sa ochorenie vyvinie do difúzneho veľkobunkového B-lymfómu [8]. Zriedkavý je prechod do Hodgkinovho lymfómu alebo akútnej lymfocytovej leukémie [2].

Rizikové faktory ochorenia

CLL sa vyskytuje prevažne u starších ľudí s mediánovým vekom počas diagnózy okolo 70 rokov s predominciou u mužského pohlavia [1, 2, 7, 8]. Incidencia ochorenia stúpa s vekom [1, 7]. Iba približne 10 % pacientov s touto

diagnózou je mladších ako 55 rokov [1, 2, 7]. Environmentálne faktory nezohrávajú pri vzniku CLL úlohu [6]. Popisovaná je dedičná genetická náchylnosť na rozvoj CLL u rodinných príslušníkov pacientov s CLL [6, 7].

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

- klinické štádium podľa Raiovej (Tabuľka 2) alebo Binetovej klasifikácie (Tabuľka 3)
- beta-2 mikroglobulín – zvýšené hladiny sú asociované s horšou prognózou
- čas zdvojenia počtu lymfocytov – čas > 12 mesiacov je asociovaný s agresívnejším ochorením [4, 5]
- genetické abnormality:
 1. dysfunkcia p53 spôsobená deléciou 17p a/alebo mutáciou v TP53 géne
Dysfunkcia p53 patrí medzi najsilnejšie negatívne prognostické faktory CLL. Nefunkčný gén *TP53* je detegovaný u 4 – 8 % pacientov s CLL počas diagnózy, výskyt sa zvyšuje na 10 % v čase prvotíniovej liečby, na 30 – 40 % pri relabovanej/refraktérnej CLL a až na 50 – 60 % pri Richterovom syndróme. Pacienti s *TP53* abnormalitami rýchlo progredujú k symptomatickému ochoreniu a nedostatočne odpovedajú na imunochemoterapiu. S príchodom nových antileukemík (inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton's tyrosine kinase, BTK); venetoklax) sa prežívanie týchto pacientov zlepšilo, naďalej však prognóza nie je priaznivá [1, 9].
 2. mutačný status génu pre ťažký reťazec imunoglobulínu (z angl. immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV)
Mutovaný *IGHV* sa u asymptomatických pacientov s CLL vyskytuje v približne 50 – 60 % prípadov [4, 8, 9]. Nemutovaný *IGHV* je častejší u pacientov s progresívnou (50 – 60 %) alebo relabovanou/refraktérnou CLL (70 – 80 %) [9]. Pacienti s mutovaným *IGHV* majú lepšiu prognózu ako pacienti bez mutovaného *IGHV* súvisiacu s predĺženým prežívaním bez progresie (z angl. progression free survival, PFS), celkovým prežívaním (z angl. overall survival, OS) a nižšou mierou relapsu po liečbe chemoimunoterapiou [4, 9]. Status *IGHV* zostáva počas priebehu ochorenia stabilný [5, 8, 10].
 3. chromozómové aberácie
Delécia 13q sa vyskytuje u približne 50 – 60 % pacientov s CLL [4]. Prítomnosť iba tejto genetickej abnormality (~ 25 % pacientov) je asociovaná s veľmi dobrou prognózou s mierou progresie nižšou ako 1 % ročne a s mierne zníženým predpokladaným OS v porovnaní so zdravou populáciou [9].
Delécia 11q vyskytujúca sa u 10 – 20 % pacientov má stredne negatívny vplyv na prognózu najmä kvôli dostupnosti nových cieľených terapií (predtým bola asociovaná s horšou prognózou) [4].

Závažnosť a symptómy

Biologická heterogenita ochorenia sa odráža v rozličných prezentáciách a klinickom priebehu ochorenia. U približne 30 % pacientov ochorenie ostane v asymptomatickom, pomaly progredujúcom štádiu. Takíto pacienti pravdepodobne nikdy nebudú potrebovať liečbu. Aktívne ochorenie môže ale viesť k progresívnej lymfocytóze, cytopéniám (anémia alebo trombocytopenia), lymfadenopatii, hepatomegálii (zriedka [15]), splenomegálii (iniciálne u približne 50 % pacientov [15]), B-symptómom (napr. úbytok hmotnosti, nočné potenie, horúčka), únave, rekurentným infekciám alebo autoimunitným komplikáciám [1, 6, 11, 15]. V pokročilých štádiách bývajú niekedy aj známky extranodálnej infiltrácie – najmä na koži, tonzilách [15].

Priebeh CLL je veľmi variabilný, medián prežitia bol podľa starších údajov bez zohľadnenia nových liečob približne 10 rokov. U časti pacientov je pozorované rýchle zhoršenie stavu a zomierajú do 2 – 3 rokov po komplikáciách. Niektorí pacienti sú v štádiu stabilného ochorenia mnoho rokov so žiadnym alebo minimálnym prejavom ochorenia. Po čase (5 – 10 rokov) prejde ochorenie do progresívneho štádia u väčšiny pacientov (viac ako 70 %). Menej časté je úmrtie z inej príčiny (< 30 %). V terminálnej fáze majú pacienti zlý výkonnostný stav s opakovanou potrebou hospitalizácie, prítomné sú komplikácie ako dôsledok ochorenia, ale aj liečby. Najčastejšou príčinou smrti sú závažné systémové infekcie (napr. pneumónia), krvácanie a kachexia [4, 5].

Rozlišujeme dva systémy na určenie klinického štádia, klasifikáciu 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. Systémy slúžia aj na identifikáciu pacientov, ktorí majú prínos z liečby [4]. 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 neuvádzame [5].

Tabuľka 2: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Raia

Riziko	Štádium	Popis
Nízke	0	Lymfocytóza v krvi alebo kostnej dreni (koncentrácia lymfocytov > 5 x 10 ⁹ /l)
Stredné	I	Lymfocytóza + lymfadenopatia
	II	Lymfocytóza + splenomegália a/alebo hepatomegália s alebo bez lymfadenopatie
Vysoké	III	Lymfocytóza + anémia (koncentrácia hemoglobínu v krvi < 110 g/l) s alebo bez lymfadenopatie/organomegálie
	IV	Lymfocytóza + trombocytopénia (koncentrácia trombocytov < 100 x 10 ⁹ /l) s alebo bez anémie alebo lymfadenopatie alebo organomegálie

Zdroj: [4, 5, 7]

Tabuľka 3: Klinické štádiá ochorenia CLL podľa Bineta

Štádium	Popis
A	Bez anémie a trombocytopénie, < 3 postihnuté oblasti lymfatických uzlín
B	Bez anémie a trombocytopénie, > 3 postihnuté oblasti lymfatických uzlín
C	Anémia (koncentrácia hemoglobínu v krvi < 100 g/l) a/alebo trombocytopénia (koncentrácia lymfocytov < 100 x 10 ⁹ /l)

Zdroj: [4, 5, 7]

Vo všeobecnosti platí, že o indikácii liečby v klinickej praxi rozhoduje štádium a aktivita ochorenia. Pre výber liečebnej stratégie je rozhodujúci vek (< 65 rokov a ≥ 65 rokov), výkonnostný stav a komorbidita pacienta, rizikové faktory a odpoveď na predchádzajúcu liečbu. Z rizikových faktorov je to napríklad delécia 17p, či mutácia *TP53*. Keďže 70 % pacientov s CLL je nad 65 rokov a väčšina má určitú komorbiditu, je veľmi užitočné komplexné funkčné zhodnotenie pred liečbou (napr. systém CIRS¹⁰ alebo iné geriatrické testy). Liečebný postup je definovaný po zaradení pacienta do výkonnostnej skupiny [15].

Držiteľ registrácie (DR) do podskupiny pacientov, ktorí nie sú z dôvodu komorbidít vhodní na plné dávky fludarabínu (populácia podľa indikačného obmedzenia) zaraďuje tzv. „unfit“ skupiny [1]. Tam sú zatriedení pacienti vo veku ≥ 65 rokov, s CIRS skóre > 6, pacienti s klírensom kreatinínu < 70 ml/min [1, 12] alebo pacienti s históriou vážnej infekcie alebo mnohopočetných infekcií v uplynulých 2 rokoch [1].

Pacientska organizácia Lymphoma Action uviedla, že medzi najčastejšie prejavy CLL patrí únava, nebolestivé opuchy, časté alebo opakované infekcie, dýchavičnosť a prítomnosť modrín/krvácania. Únava má obrovský vplyv na kvalitu života pacientov bez ohľadu na liečbu [39 (str. 390)]. Pacientska organizácia CLL Support zaradila medzi najčastejšie príznaky ochorenia únavu, zväčšené lymfatické uzliny, časté infekcie, nočné potenie a iné [39 (str. 358)]. Obe organizácie uviedli ako závažný zneschopňujúci prejav ochorenia únavu a zvýšené riziko infekcií. Pacienti uvádzajú, že sa museli vzdať práce a obmedziť sociálne interakcie [39 (str. 359, 360, 390)].

3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) a Národnej komplexnej onkologickej siete (z angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) pre liečbu CLL u doteraz neliečených pacientov:

- s komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu (tzv. „unfit“ pacienti)
- s prítomnou mutáciou v *TP53* alebo deléciou 17p

Európske odporúčania ESMO (2020) [7]

1. línia

Liečba zanubrutinibom (ZANU) nie je uvedená v ESMO odporúčaní z roku 2020. Liek Brukinsa bol registrovaný v indikácii CLL v novembri 2022 [18, 20]. BTK inhibítory sú však v oboch relevantných populáciách preferovanou možnosťou. Preferované liečebné režimy v závislosti od genetického profilu nádorových buniek a kondície pacientov sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 1).

¹⁰ z angl. Cumulative Illness Rating Scale – hodnotenie pridružených ochorení podľa orgánových systémov (14 skupín) pomocou 5-bodového systému na stupnici od 0 po 4 (0 – žiadny problém, 4 – veľmi závažný problém).

„Unfit“ pacienti bez mutácie TP53 alebo delécie 17p

U pacientov s prítomnými komorbiditami, bez mutácie TP53 alebo del 17p a bez ohľadu na mutačný status IGHV je odporúčaná kontinuálna liečba **inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) akalabrutinibom (AKA) alebo ibrutinibom (IBR) alebo 12-mesačná kombinovaná terapia venetoklaxom a obinutuzumabom (VEN+OBI)**. V prípade nedostupnosti alebo intolerancii týchto liečob je alternatívou chemoimunoterapia chlorambucilom v kombinácii s obinutuzumabom (CLBO).

Pacienti s mutáciou TP53 alebo deléciou 17p

U pacientov s mutovaným TP53 alebo del 17p bola preukázaná veľmi nepriaznivá prognóza kvôli rezistencii na štandardnú chemoterapiu a chemoimunoterapiu. Preto sa odporúča liečba **BTK inhibítormi (AKA alebo IBR)**, alternatívou môže byť monoterapia VEN alebo kombinovaná liečba VEN+OBI v trvaní 12 mesiacov. Idelalisib v kombinácii s rituximabom sa odporúča podať pacientom v 1. línii, ktorí nie sú vhodní na inú liečbu.

Obrazok 1: ESMO odporúčanie pre 1. líniu liečby CLL

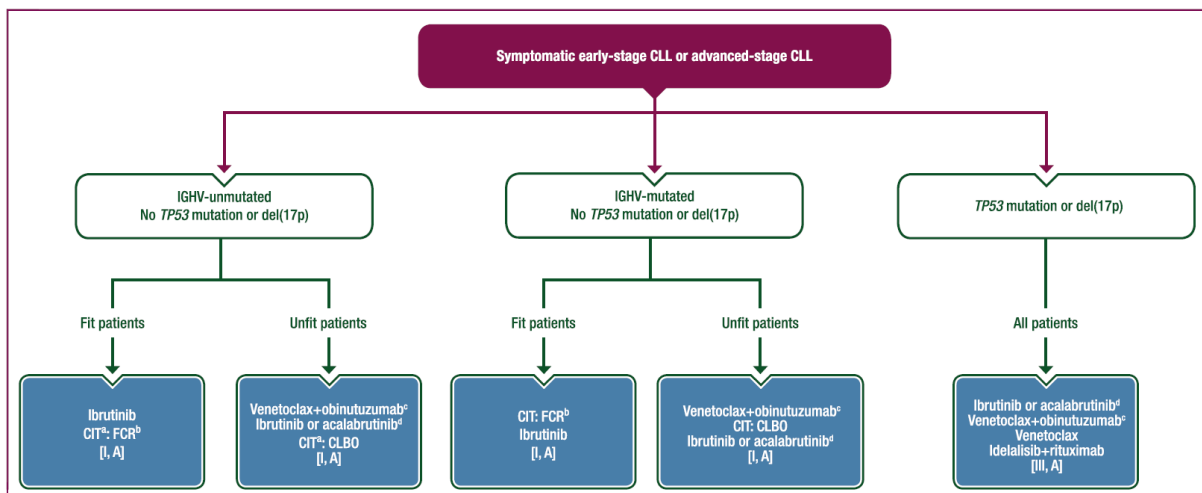


Figure 1. Front-line therapy.

The order of the recommended treatments for each subgroup is based on expert opinion considering time-limited as more valuable therapy, if there is equal evidence for two different treatment options.

BR, bendamustine plus rituximab; CIT, chemoimmunotherapy; CLBO, chlorambucil plus obinutuzumab; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable.

^a CIT as alternative treatment, only if reasons against treatment with targeted therapies or non-availability.

^b BR might be considered alternatively in patients above the age of 65 years.

^c If available.

^d If approved and available.

Zdroj: [7]

Liečba relapsov

V prípade symptomatického relapsu do 3 rokov po liečbe s fixnou dĺžkou trvania alebo v prípade, že pacient neodpovedá na liečbu, by sa mal zmeniť terapeutický režim bez ohľadu na typ liečby prvej línie (chemoimunoterapia alebo nové terapie). Mala by sa zvoliť liečba buď **VEN + rituximab v trvaní 24 mesiacov, alebo kontinuálna liečba BTK inhibítormi**. Alternatívou je liečba IDE v kombinácii s rituximabom alebo chemoimunoterapia, ak pacient nemá mutáciu v TP53 alebo deléciu 17p alebo ak u pacientov bez mutácie v TP53/del 17p nie je dostupná iná možnosť liečby. Pri progresii počas liečby inhibítormi B-bunkových receptorov – inhibítory BTK (z angl. Bruton's tyrosine kinase inhibitors, BTKi) alebo idelalisib, ktorej predchádzala chemoimunoterapia je preferovanou liečba **režimami s VEN**, pretože zmena na iný druh chemoimunoterapie alebo inhibítora B-bunkových receptorov nezaručuje dlhotrvajúcu remisiu.

Pri relapse po dlhotrvajúcej remisii (> 3 roky) po liečbe s fixnou dĺžkou trvania môže byť pacient opätovne liečený rovnakým režimom ako v prvej línii, no dlhodobé údaje sú obmedzené.

U pacientov s prítomnou mutáciou v TP53 alebo deléciu 17p sa odporúča liečba IBR alebo AKA. Režim VEN + rituximab je preferovaný po prvólínieovej liečbe IBR. Monoterapia VEN sa odporúča po predchádzajúcej liečbe chemoimunoterapiou, BTKi alebo IDE. Ďalšou možnosťou je kombinovaná liečba IDE a rituximabu. U fit pacientov je po individuálnom zvážení možná alogénna transplantácia krvotvorných buniek.

Americké odporúčania NCCN (verzia 3.2023) [13]

1. línia

„Unfit“ pacienti bez mutácie TP53 alebo delécie 17p

Medzi preferované režimy v liečbe pacientov bez mutácie v TP53 alebo del 17p NCCN zaradilo AKA v monoterapii alebo v kombinácii s OBI, VEN+OBI a ZANU (s vysokým stupňom odporúčania, kategória 1). IBR nebol zaradený medzi preferované režimy, ale medzi „ďalšie“ kvôli pozorovanej toxicite u pacientov. Rovnako je medzi „ďalšie odporúčané režimy“ zaradený aj kombinovaný režim bendamustínu s anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (rituximab alebo OBI), ktorý je vhodné použiť u pacientov nad 65 rokov, alebo mladších pacientov s prítomnými komorbiditami. Všetky liečebné režimy sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Obrázok 2: NCCN odporúčania u pacientov bez mutácie TP53 alebo del 17p

CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation (alphabetical by category)		
FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances (consider forIGHV-mutated CLL in patients age <65 y without significant comorbidities)
<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib^{f,*} ± obinutuzumab (category 1) Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab (category 1) Zanubrutinib^{f,*} (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib (category 1)^{f,h,*} Bendamustine^l + anti-CD20 mAb^{d,j,k} Chlorambucil + obinutuzumab^l Obinutuzumab^l High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab or obinutuzumab (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities) Ibrutinib^{f,*} + obinutuzumab^l (category 2B) Ibrutinib^{f,*} + rituximab^p (category 2B) Ibrutinib[*] + venetoclax^{f,g} (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)^{m,n,o}

* Covalent (irreversible) BTK inhibitors.

^f Ibrutinib bol zaradený medzi ďalšie odporúčané režimy z dôvodu zvýšenej toxicity. Po vylúčení intolerancie ho môžu pacienti kontinuálne užívať, až do progresie ochorenia.

^j rituximab alebo obinutuzumab

^k Neodporúča sa použiť na liečbu krehkých pacientov.

^l Odporúčané iba pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov alebo mladších ako 65 rokov s prítomnými komorbiditami.

Zdroj: [13]

Pacienti s mutáciou TP53 alebo deléciou 17p

Preferovanými režimami sú cieľné terapie AKA v monoterapii alebo v kombinácii s OBI, VEN+OBI a monoterapia ZAN. K ďalším odporúčaným možnostiam patrí kontinuálna liečba IBR v monoterapii alebo v kombinácii s VEN, OBI, alemtuzumab v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom alebo vysokodávkovaný metylprednizolón (HDMP) v kombinácii s rituximabom. Chemoimunoterapia sa vzhľadom na genetický profil ochorenia a z toho vyplývajúcu slabú odpoveď na liečbu neodporúča. Liečebné režimy sú zhrnuté na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: NCCN odporúčania u pacientov s mutáciou TP53 alebo del 17p

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
<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib^{f,*} ± obinutuzumab Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab Zanubrutinib^{f,*} 	<ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab^t ± rituximab HDMP + rituximab Ibrutinib^{f,h,*} Obinutuzumab Ibrutinib[*] + venetoclax^{f,g} (category 2B)

^f Ibrutinib bol zaradený medzi ďalšie odporúčané režimy z dôvodu zvýšenej toxicity. Po vylúčení intolerancie ho môžu pacienti kontinuálne užívať, až do progresie ochorenia.

Zdroj: [13]

2. alebo 3. línia

U pacientov s prítomnou mutáciou v TP53 alebo deléciou 17p je preferovaná následná liečba **BTKi (AKA a ZANU) alebo VEN ± rituximab**. Medzi ďalšie odporúčané režimy patrí monoterapia IBR, alemtuzumab ± rituximab, duvelisib, HDMP + rituximab, IDE ± rituximab, lenalomid ± rituximab. U pacientov s mutovaným TP53 alebo

deletovaným 17p po relapse po predchádzajúcej liečbe BTKi alebo režimami s VEN je ďalšou odporúčanou možnosťou liečba pirtobrutinibom (ak nebola použitá).

U pacientov bez prítomnej mutácie v *TP53* alebo delécie 17p je preferovaná následná liečba **BTKi (AKA a ZANU) alebo VEN + rituximab**. Ďalšou odporúčanou liečbou je monoterapia IBR alebo VEN. Pri relapse po liečbe inhibítormi BTK alebo režimami s VEN sa u pacientov bez prítomnosti mutácie v *TP53* alebo delécie 17p odporúča liečba ďalšími možnosťami: reverzibilným BTKi (pirtobrutinib), duvelisibom, IDE v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom, režimom BR, FCR a i.

3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

3.3.1. Diagnostika ochorenia

ESMO [7]


Diagnóza CLL je podľa 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 morfológie hľadiska vyzerajú vyzrelo, majú úzky lem cytoplazmy, s denzným jadrom, bez jadriok. Väčšie, atypické lymfocyty alebo prolymfocyty môžu byť pozorované, ale ich počet nesmie presiahnuť 55 % [5, 7].

MZ SR, Štandardný diagnosticko-laboratórny postup v diagnostike CLL/SLL [10]

S účinnosťou od 15. januára 2020 bol zverejnený Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)/ malobunkového lymfómu z B-buniek (SLL). Minimálnym štandardom v diagnostike CLL je identifikácia chromozómových aberácií (delécie, trizómie) pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) a sekvenčná analýza mutácií *IGHV* a *TP53* génov (Obrázok 4) [10].

Obrázok 4: Proces iniciálnej genetickej diagnostiky CLL

 Proces diagnostiky - odporúčania (minimálny štandard) (International CLL-IPI working group, 2016; Hallek a kol., 2008; Hallek, 2017; Eichhorst a kol., 2015)	
Štádium ochorenia	Diagnostický panel
Čas diagnózy/ vstupné vyšetrenie	Metodika: FISH • del (11q22-23) gén: ATM • trizómia chromozómu 12 • del (13q14) gény: D13S319, D13S25, D13S272 • del (17p13) gén: TP53 V rámci diferenciálnej diagnostiky možno doplniť IGH/CCND1, IGH/BCL2 V prípade negatívneho nálezu sa odporúča karyotyp z PK, resp. KD* Metodika: sekvenčná analýza • stanovenie mutačného statusu <i>IGHV</i> ^[A] • stanovenie mutačného statusu <i>TP53</i> ^[B]

Poznámka: * každý pozitívny nález G-bandu sa odporúča overiť pomocou FISH

Zdroj: [10]

Pre stanovenie diagnózy je nutné vyšetrenie krvného obrazu z periférnej krvi. Analýza kostnej drene nie je pre stanovenie diagnózy nutná. Pri absencii periférnej lymfocytózy je potrebné potvrdiť diagnózu SLL histologicky (Obrázok 5).

Obrázok 5: Stanovenie diagnózy CLL/SLL

Standardné postupy	Stanovenie diagnózy CLL/SLL
Krvný obraz:	
<ul style="list-style-type: none"> absolútna lymfocytóza v periférnej krvi - počet morfoloicky zreých lymfocytov $>5 \times 10^9/l$ najmenej po dobu 3 mesiacov $<55\%$ atypických buniek v periférnej krvi - napr. prolymfocyty imunofenotyp: CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, CD22+/-, FMC7-/+ , Smlg +/- 	
Kostná dreň:	
nie je podmienkou pre stanovenie diagnózy	
<ul style="list-style-type: none"> infiltrácia $>30\%$ lymfocytov v aspiráte kostnej drene 	
Lymfatická uzlina:	
Malobunkový lymfóm z B-buniek (SLL) má identický imunofenotyp s CLL. Najzásadnejší rozdiel oproti CLL je absencia periférnej lymfocytózy. Diagnóza SLL by mala byť potvrdená histologickým vyšetrením lymfatickej uzliny, ak je to možné	

Zdroj: [10]

V diferenciálnej diagnostike by mal byť od CLL/SLL odlišený lymfóm z plášťových buniek a prolymfocytová leukémia B-buniek [10].

Klinické odborníčky uvádzajú, že ochorenie sa diagnostikuje štandardnými vyšetreniami (krvný obraz, genetické vyšetrenie, prietoková cytometria periférnej krvi, USG, RTG,..). Pri výlučne uzlinovej prezentácii sa realizuje histologické vyšetrenie a vyšetrenie kostnej drene.

U pacientov sa určuje aj ECOG skóre (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status), ktorým sa hodnotí celkový stav/stav telesnej výkonnosti onkologického pacienta v škále 0 – 5 (Tabuľka 4) [14].

Tabuľka 4: Hodnotenie podľa ECOG skóre, jednotlivé stavy

ECOG skóre	Popis stavu
0	Plne aktívny, schopný všetkých aktivít bez obmedzení
1	Pohyblivý s obmedzením fyzicky náročných aktivít, schopný ľahšej práce (napr. v kancelárii, z domu)
2	Pohyblivý, schopný starostlivosti o seba samého, pripútaný na lôžko menej ako 50 % času
3	Schopný obmedzenej starostlivosti o seba samého, pripútaný na lôžko viac ako 50 % času
4	Úplná neschopnosť starostlivosti o seba samého, pripútaný na lôžko alebo do kresla
5	Mŕtvy

Zdroj: [14]

3.3.2. Liečba pacienta

Lymfómová skupina Slovenska (2018) [15]

1. línia

Štandardný terapeutický postup pre liečbu CLL doposiaľ nie je dostupný. Lymfómová skupina Slovenska v roku 2018 publikovala princípy liečby pacientov s malígnym lymfómom. Je to doposiaľ najnovšia dostupná aktualizácia.

- „Fit“ pacienti v dobrom výkonnostnom stave
 - Vo veku nad 65 rokov**
Vo všeobecnosti sú pacienti vo veku vyššom ako 65 – 70 rokov považovaní za nevhodných na liečbu plnými dávkami fludarabínu aj pri dobrom výkonnostnom stave. Rovnako sem patria aj pacienti s komorbiditami, napr. pacienti so zníženou funkciou obličiek. Odporúčané režimy spolu s dávkovaním sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 5) [15].

- **Pacienti s del 17p alebo TP53 mutáciou**

U týchto pacientov sa odporúča kontinuálna liečba IBR (420 mg denne), idelalisib v kombinácii s rituximabom alebo ofatumumabom alebo alemtuzumab v kombináciách. Dávkovanie režimov je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5). Mimo toho Lymfómová skupina Slovensko uvádza ako možnosť zaradenie do klinickej štúdie. Druhou je alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek, ktorá je však vhodná najmä pre mladších pacientov (do 60 – 65 rokov) v dobrom celkovom zdravotnom stave [15].

Tabuľka 5: Iniciálna liečba pacientov s CLL podľa Lymfómovej skupiny Slovensko – „fit pacienti“

Liečebný režim	Dávkovanie
Pacienti vo veku > 65 rokov	
Fludarabín + cyklofosamid + rituximab (FCR <i>low-dose Lenoci</i>) 6 cyklov	F – 25 mg/m ² /deň; max 40 mg; deň 1. – 4.
	C – 150 mg/m ² /deň; deň 1. – 4.
	R – 375 mg/m ² /deň; deň 1. potom eskalácia dávky na 500 mg/m ² /deň od 2. cyklu; deň 1.
Fludarabín + cyklofosamid + rituximab (FCR <i>lite</i>) 6 cyklov	F – 20 mg/m ² /deň; deň 1. – 3.
	C – 150 mg/m ² /deň; deň 1. – 3.
	R – 375 mg/m ² /deň; deň 1.; 1. cyklus, potom eskalácia dávky na 500 mg/m ² /deň od 2. cyklu; deň 1., 15.
Bendamustín + rituximab (BR) 6 cyklov	B – 90 mg/m ² /deň; deň 1. – 2.
	R – 375 mg/m ² /deň; deň 1. potom eskalácia dávky na 500 mg/m ² /deň od 2. cyklu; deň 1.
Pacienti s del 17p alebo TP53 mutáciou	
Ibrutinib (IBR)	420 mg/deň; kontinuálne
Idelalisib (IDE) + anti- CD20 protilátka = rituximab (R) alebo ofatumumab (OFA)	IDE – 150 mg/deň; kontinuálne
	R – 375 mg/m ² /deň; deň 1., potom 500 mg/m ² každé dva týždne počas 4 dávok, potom 500 mg/m ² každé 4 týždne počas 3 dávok, celkovo 8 infúzií
	OFA – 300 mg; 1. deň, potom 1 000 mg každý týždeň – celkovo 7 dávok potom 1 000 mg každé 4 týždne – celkovo 4 dávky (celkovo 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov)
Alemtuzumab (ALE) + metylprednizolón (MP)	ALE – 30 mg/deň 3x/týždeň počas 16 týždňov
	MP – 1 g/m ² /deň; deň 1. – 5. každé 4 týždne
Alemtuzumab (ALE) + dexametazón (D)	ALE – 30 mg/deň 3x/týždeň každých 28 dní
	D – 40 mg/deň; deň 1. – 4. a 15. – 18.; celkovo 12 týždňov

Zdroj: [15]

- **„Unfit“ pacienti**

Režimy na báze bendamustínu sú vhodné aj pre pacientov s komorbiditami vzhľadom na jeho dobrú toleranciu (udané bez genetickej špecifikácie). U pacientov nad 70 – 80 rokov sú stále dobre tolerované režimy na báze chlorambucilu (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Iniciálna liečba pacientov s CLL podľa Lymfómovej skupiny Slovensko – „unfit pacienti“

Liečebný režim	Dávkovanie
Bendamustín + rituximab (BR) 6 cyklov	B – 90 mg/m ² /deň; max 40 mg; deň 1. – 2.
	R – 375 mg/m ² /deň; deň 1. potom eskalácia dávky na 500 mg/m ² /deň od 2. cyklu; deň 1.
Bendamustín (B) + ofatumumab (OFA)	B – 90 mg/m ² /deň; max 40 mg; deň 1. – 2.
	OFA – cyklus 1: 300 mg/deň; deň 1. potom 1000 mg/deň; deň 8. potom cykly 2 – 6: 1000 mg/deň; deň 1. každých 28 dní
Chlorambucil (Ch) + obinutuzumab (OBI)	Ch – 0,5 mg/kg/deň; deň 1. a 15.
	OBI – 1. cyklus: 100 mg/deň; deň 1. + 900 mg/deň; deň 2.; 1000 mg/deň; deň 8. a 15. potom cykly 2 – 6: 1000 mg/deň každých 28 dní
Chlorambucil (Ch) + ofatumumab (OFA)	Ch – 10 mg/m ² /deň; deň 1. – 7. každých 28 dní
	OFA – 1. cyklus: 300 mg/deň; deň 1.; 1000 mg/deň; deň 8. potom cykly 2 – 6: 1000 mg/deň; deň 1. každých 28 dní

Zdroj: [15]

Liečba relapsu

Rozhodnutie o následnej liečbe je nutné adaptovať podľa zloženia iniciálnej liečby, časového intervalu od predchádzajúcej línie, podľa genetických faktorov a výkonnosti. Možnosti sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Liečba relapsu podľa Lymfómovej skupiny Slovensko

Pacient mal v 1. línii kombinovanú imunochemoterapiu (režimy s fludarabínom alebo BR)	
Včasný relaps (< 24 mesiacov)	Ibrutinib ± BR
	Idelalisib + anti-CD20 protilátka
	Alemtuzumab
	Alogénna transplantácia krvotvorných buniek najmä u mladších pacientov (do 60 – 65 rokov) v dobrom zdravotnom stave s nižším transplantačným rizikom
	Pri nedostupnosti inhibítorov B-bunkového receptora:
	opakované podanie režimu s rituximabu (FCR, BR)
	Fludarabín + cyklofosfamid + ofatumumab
	HDMP + rituximab
	Po zlyhaní inhibítorov B-bunkového receptora:
	VEN
zaradenie do klinickej štúdie	
Neskorý relaps (24 – 36 mesiacov)	Kombinovaná chemoimunoterapia anti-CD20 s iným alebo tým istým purínovým analógom (fludarabín)
	Výmena anti-CD20 (rituximab, ofatumumab) v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom (FCO)
	Ibrutinib
Neskorý relaps (> 36 mesiacov)	Režimy FCR, FCO, BR, rituximab + fludarabín + cyklofosfamid + mitoxantrón (R-FCM)
Pacient nedostal chemoimunoterapiu a nemá mutáciu v TP53 alebo 17p del	
Chemoimunoterapia podľa výkonnosti	
Pacient má mutáciu v TP53 alebo deléciu 17p	
Ibrutinib ± BR	
Idelalisib + anti-CD20 monoklonálna protilátka	
Venetoklax	
Alemtuzumab ± kortikosteroid	
Zvážiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek	
HDMP ± rituximab	

Zdroj: [15]

Liečba refraktérneho ochorenia

Aktívnym prístupom v manažmente refraktérneho ochorenia je liečba IBR v kombinácii s BR, IDE + anti-CD20, alemtuzumabom + kortikoidmi, VEN alebo zváženie alogénnej transplantácie krvotvorných buniek. Zaradenie do klinickej štúdie je tiež možnosťou. Možnosťami paliatívnej liečby takýchto pacientov sú: HDMP + rituximab, bendamustín ± rituximab alebo najlepšia podporná liečba.

Prierezový prieskum [5]

DR lieku Imbruvica v roku 2022 vykonal prieskum manažmentu pacientov s CLL v prvej a následnej línii liečby na 4 hematológických pracoviskách na Slovensku (Bratislava, Martin, Košice). Vzhľadom na to, že prieskum bol dodaný pre potreby hodnotenia Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) č. 33/2022 v režime obchodného tajomstva, hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8) nezverejňujeme. Najväčšie zastúpenie v 1. línii liečby u všetkých pacientov s CLL má IBR. AKA, ako ďalším BTK inhibítorom, sa lieči menej pacientov. Režim BR sa v súčasnosti používa na liečbu „unfit“ pacientov bez mutácie v TP53 alebo del 17p, no u pacientov s prítomnou mutáciou alebo deléciou nie je vhodnou alternatívnou a v slovenskej klinickej praxi je jeho využitie obmedzené [5].

Tabuľka 8: Zastúpenie liečebných režimov v 1. línii liečby CLL na Slovensku podľa DR lieku Imbruvica

Terapeutický režim	„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 + cyklofosfamid + rituximab (FCR)				
Bendamustín + rituximab (BR)				
Chlorambucil + obinutuzumab (CLBO)				
Akalabrutinib (AKA)				
Venetoklax (VEN)				
Chlorambucil + rituximab (CLR)				

Zdroj: [5]

Odborníčky A aj B potvrdili, že sa v súčasnej slovenskej klinickej praxi používajú najmä BTKi (AKA a IBR) a VEN+OBI. Klinická odborníčka B uviedla, že vo výnimočných prípadoch sa starším pacientom s komorbiditami môže podať režim BR a mladším pacientom bez nepriaznivej genetiky FCR. Odborníčka A v predmetnej indikácii označila chemoimunoterapiu (FCR, BR) za už nepoužívanú. Dodala však, že u pacientov v dobrom celkovom zdravotnom stave s mutovaným *IGHV* môže byť chemoimunoterapia dobrou voľbou, aj keď niektorí lekári preferujú radšej liečbu VEN+OBI z dôvodu zníženého rizika vzniku následných komplikácií (napr. rozvoj sekundárnych malignít a i.)

3.3.3. Cesta pacienta

Klinická odborníčka A uvádza, že vo väčšine prípadov je ochorenie pacientom diagnostikované v rámci preventívnej prehliadky u obvodného lekára alebo v rámci iných (najmä predoperačných) vyšetrení. Pri príznakoch ochorenia (lymfadenopatia alebo leukocytóza) pacienti najčastejšie navštívia hematológa alebo onkológa, no sú posielaní aj na infektológiu alebo otorinolaryngológiu (ORL). Pri nastavení liečby sa rozhoduje podľa genetického profilu pacienta. Klinická odborníčka B uviedla, že ochorenie je diagnostikované štandardnými vyšetreniami v hematologickej ambulancii.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Zanubritinib (ZANU) je ireverzibilný inhibítor BTK 2. generácie. Zanubritinib tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys481) v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k inhibícii aktivity BTK, čím má znižovať prežitie, proliferáciu a migráciu B-lymfocytov [1, 16, 17]. Oproti BTK inhibítorom 1. generácie (napr. ibrutinibu) vykazuje vyššiu špecifitu k BTK a zníženú inhibíciu ostatných kináz [1, 16].

Odporúčaná celková denná dávka zanubritinibu je 320 mg. Denná dávka sa môže užívať jedenkrát denne (štyri 80 mg kapsuly) alebo sa môže rozdeliť na dve 160 mg dávky dvakrát denne (dve 80 mg kapsuly). V liečbe Brukinsou sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity [17].

3.5. Indikácia podľa SPC (A0020)

Liek Brukinsa (zanubritinib) bol registrovaný na európskej úrovni v 11/2021 [18]. Pôvodne bol liek indikovaný na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou po predchádzajúcej prvej línii liečby alebo pacientov nevhodných na chemoimunoterapeutickú liečbu v 1. línii [19, 20, 21]. Postupne mu bola rozšírená indikácia¹¹:

- v 09/2022 bola pridaná liečba dospelých pacientov s lymfómom okrajovej zóny (z angl. marginal zone lymphoma, MZL), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu na báze anti-CD20;
- v 10/2022 bola pridaná liečba dospelých pacientov s CLL [20].

¹¹ 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.

Uvedené indikácie boli registrované pre perorálnu formu podania v sile 80 mg zanubrutinibu [17].

Liek Brukinsa nemá v súčasnosti platnú orphan dezináciu. Brukinsa mala orphan dezináciu pre lymfoplazmocytový lymfóm od 05/2019, bola však stiahnutá z registra orphan liekov v októbri 2021 na žiadosť DR [18].

Aktuálne znenie indikácie lieku Brukinsa podľa Európskej liekovej agentúry (EMA)

Hradená liečba zanubrutinibom sa môže indikovať:

1. v monoterapii na liečbu pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov, u ktorých nie je vhodné použiť chemoimunoterapiu,
2. v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s lymfómom okrajovej zóny (MZL), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu na báze anti-CD20,
3. v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) [18].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku nie je liek Brukinsa kategorizovaný. DR až doteraz o kategorizáciu nepožiadala.

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

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- V čase prípravy NIHO hodnotenia v predmetnej indikácii bolo dostupné hodnotenie Národného inštitútu pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) zverejnené v októbri 2023, na základe ktorého je ZANU odporúčaný pre liečbu dospelých pacientov s CLL bez predchádzajúcej liečby, ktorí majú mutáciu v *TP53* alebo del 17p alebo ktorí nemajú túto mutáciu alebo deléciu, no nie sú vhodní na liečbu režimami FCR alebo BR a pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym ochorením [22].
- Státni ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) vydal hodnotenie k lieku Brukinsa, pričom konanie prebiehalo od 19.5.2023. Podľa návrhu SÚKL má byť liek hradený dospelým pacientom s CLL s ECOG skóre 0 – 1, ktorí spĺňajú aspoň jednu z podmienok:
 - a) nie sú refraktérni na poslednú liečbu,
 - b) došlo u nich k relapsu do 24 mesiacov po ukončení predchádzajúcej liečby,
 - c) došlo u nich k relapsu a nie sú vhodní na chemoimunoterapiu,
 - d) je u nich preukázaná prítomnosť *TP53* mutácie alebo delécie 17p.

Prípravok je hradený do progresie ochorenia alebo prejavov neprijateľnej toxicity. Pacienti nesmú byť súbežne liečení warfarínom ani stredne silnými induktormi CYP3A.

Na základe predložených dôkazov klinickej účinnosti SÚKL zaradil liek Brukinsa do skupiny v zásade terapeuticky zameniteľných prípravkov s obsahom inhibítorov Brutonovej tyrozínkinázy t. j. ku prípravkom s obsahom liečiv ibrutinib a akalabrutinib. Podľa českej legislatívy preto nie je preukázanie nákladovej efektívnosti a hodnotenie dopadu na rozpočet v tomto správnom konaní vyžadované [23].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre liek Brukinsa vo výške **5 739,07 € za balenie 120x80 mg**. Požadovaná úhrada zdravotnej poisťovne je v rozpore s § 8 ods. 2 zákona č. 363/2011 Z. z., podľa ktorého: „Maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za liek zaradený v zozname kategorizovaných liekov sa určí vo výške násobku počtu štandardných dávok liečiva obsiahnutých v lieku a maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za jednotku štandardnej dávky liečiva, **najviac však vo výške maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni.**“ V zmysle uvedenej žiadosti a ustanovenia § 8 ods. 2 zákona je preto možné požadovať maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku Brukinsa najviac vo výške **5 423,57 €**, ktorá je v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekárni vychádzajúcou z európskej referenčnej ceny (4 722,44 €). Po výzve na opravu č. 1 DR upravil úhradu za balenie 120x80 mg balenie lieku Brukinsa na 5 423,57 €.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia

Hradená liečba zanubrutinibom sa môže indikovať:

- a) u dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu,
- b) u dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Táto informácia je uvedená v žiadosti, no nie vo farmako-ekonomickom rozbere DR.

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

DR navrhovaná indikácia je zúžením EMA indikácie o špecifické kritériá definujúce genetický profil ochorenia a zdravotný stav pacientov zamedzujúci liečbe fludarabínom.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

DR za relevantné komparátory považuje iba BTK inhibítory ibrutinib a akalabrutinib [1]. Identifikovali sme však ďalšie režimy, ktoré sa v slovenskej klinickej praxi využívajú a môžeme ich považovať za relevantné komparátory (Tabuľka 9). Režimy sú bližšie popísané nižšie.

Tabuľka 9: Relevantné komparátory podľa NIHO

Relevantný komparátor podľa NIHO	Subpopulácia	
	Pacienti s mutáciou <i>TP53</i> alebo deléciou 17p	„Unfit“ pacienti bez mutácie v <i>TP53</i> alebo delécie 17p
Ibrutinib	✓	✓
Akalabrutinib	✓	✓
Venetoklax + obinutuzumab	✓	✓

Ibrutinib (IBR)

DR považuje IBR za relevantný komparátor vzhľadom na jeho kategorizáciu v indikácii liečby CLL u dospelých pacientov bez ohľadu na ich komorbidity [1, 24]. Liečba je odporúčaná aj v zahraničných postupoch ESMO a NCCN (stať 3.2). Podľa výskumu DR pre liek Imbruvica vykonaného na 4 vybraných hemato-onkologických pracoviskách na Slovensku (Bratislava, Martin, Košice; zber údajov je z 10/2022) má IBR najväčšie zastúpenie v slovenskej klinickej praxi v populácii relevantnej pre predmetné hodnotenie [5]. IBR je používaný v slovenskej klinickej praxi aj podľa oslovených odborníkov. Na základe uvedeného NIHO súhlasí s výberom komparátora.

IBR patrí, rovnako ako ZANU a AKA, do skupiny BTK inhibítorov. Odporúčaná dávka pre liečbu CLL je 420 mg jedenkrát denne. Podáva sa perorálne vo forme tabliet. Liečba je užívaná do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity [25].

Akalabrutinib (AKA)

DR uvádza ako komparátor aj AKA, ktorý je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečenou CLL a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu [1, 24]. Podľa vyššie uvedeného prieskumu je AKA relevantným komparátorom pre liečbu ZANU v predmetnej indikácii v slovenskej praxi [5], čo potvrdili aj oslovení klinickí odborníci. Liečba AKA je podľa zahraničných autorít ESMO aj NCCN odporúčaná „unfit“ pacientom s CLL aj pacientom s CLL s *TP53* mutáciou alebo del 17p (stať 3.2). Na základe uvedeného NIHO súhlasí s výberom komparátora.

AKA patrí, rovnako ako ZANU a IBR, do skupiny BTK inhibítorov. Odporúčaná dávka je 100 mg AKA dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 200 mg) perorálne. V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [26].

Klinická odborníčka A uviedla, že IBR a AKA sú preferovanými režimami u pacientov s del 17p alebo mutáciou v *TP53*, no sú účinné aj u pacientov bez tejto mutácie/delécie. Uvádza, že IBR má horší bezpečnostný profil ako AKA. Klinická odborníčka B doplnila, že BTKi sú vhodné pre liečbu pacientov nevhodných na plné dávky fludarabínu.

Režim venetoklax + obinutuzumab (VEN+OBI)

DR vo FER uvádza, že v predmetnej indikácii je hradená aj kombinácia VEN+OBI [1], no za komparátor ho nepovažuje. Podľa zahraničných odporúčaní ESMO aj NCCN je liečba VEN+OBI vhodnou možnosťou pre obe skupiny pacientov relevantné pre toto hodnotenie (stať 3.2). Zároveň je táto kombinácia od 02/2023 na Slovensku kategorizovaná na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečenou CLL [27]. NIHO preto v súlade s ESMO a NCCN odporúčaniami považuje tento režim za relevantný komparátor. V súlade s hodnotením lieku Imbruvica (NIHO hodnotenie č. 33/2022) považujeme nárast zastúpenia tejto liečebnej kombinácie za pravdepodobný [5]. Klinickí odborníci potvrdili kombináciu VEN+OBI ako v klinickej praxi používanú. Po výzve na opravu č. 1 DR tento liečebný režim do žiadosti zahrnul.

VEN je selektívny inhibítor antiapoptotického proteínu Bcl-2 (z angl. B-cell lymphoma-2), ktorý je nadprodukovovaný práve malígnymi leukemickými bunkami. Inhibícia aktivity Bcl-2 proteínu má spôsobiť bunkovú smrť a spomalenie progresie ochorenia. 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 [28].

OBI je rekombinantná monoklonálna protilátka rozpoznávajúca CD20 antigén na B-lymfocytoch. Väzba OBI na antigén CD20 sprostredkuje imunitnú odpoveď efektorových buniek (NK bunky, makrofágy a monocyty) a bunkovú smrť (cez od protilátok závislú cytotoxicitu alebo cez od protilátok závislú fagocytózu). OBI sa podáva intravenózne [29]. 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 [28].

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

- Režim bendamustín + rituximab (BR)** DR nepovažuje za relevantný komparátor. V pivotnej klinickej štúdii SEQUOIA bola dokazovaná účinnosť ZANU práve voči BR u podskupiny pacientov bez del 17p [30]. V ESMO a NCCN odporúčaní je režim BR považovaný za vhodnú alternatívu iba **u pacientov bez mutácie TP53 alebo delécie 17p**, ktorí sú v relatívne dobrom zdravotnom stave (stať 3.2). Vo vyššie uvedenom prieskume z roku 2022 zastúpenia liečebných režimov na Slovensku (Tabuľka 8) preukázal BR značné zastúpenie u pacientov bez mutácie v TP53 alebo del 17p („unfit“ pacienti) [5]. U pacientov s **mutáciou v TP53 alebo deléciou 17p** sa predpokladá veľmi slabá odpoveď na chemoimunoterapiu (tzn. aj na režim BR) [3, 4, 9, 13] a zastúpenie BR v liečbe týchto pacientov je podľa prieskumu nízke [5]. Pre identifikáciu percentuálneho zastúpenia režimu BR v liečbe pacientov podľa navrhovaného indikačného obmedzenia je nutné identifikovať podiel týchto pacientov. Podľa prierezového výskumu zameraného na identifikáciu prítomnosti chromozómových aberácií bola delécia 17p ramienka zaznamenaná u takmer 10 % pacientov. Mutácia v TP53 bez delécie 17p sa podľa prieskumu vyskytuje u približne 2,5 % slovenských pacientov. Celkovo môžeme predpokladať podiel pacientov s mutáciou v TP53 alebo deléciou 17p na úrovni 12,5 % [31]. Z toho vyplýva, že 87,5 % pacientov nie je nositeľom týchto abnormalít. Podľa výsledkov programu Národného onkologického inštitútu SEER (z angl. The Surveillance, Epidemiology, and End Results) je CLL diagnostikovaná väčšinou pacientom vo veku nad 65 rokov (68 %) [32]. Podľa Lymfómovej skupiny Slovenska sú vo všeobecnosti pacienti starší ako 65 rokov nevhodní na plné dávky fludarabínu, preto pokladáme všetkých pacientov vo veku nad 65 rokov bez mutácie v TP53/delécie 17p za vhodných na liečbu režimom BR. Pri prepočítaní ■ % -ného zastúpenia BR režimu podľa prieskumu (Tabuľka 8) [5] vyplýva, že celkovo ■ % pacientov môže byť v klinickej praxi liečených režimom BR v prvej línii. Okrem veku, ktorý vylučuje liečbu fludarabínom, výber liečby ovplyvňujú iné komorbidity, ktoré sa môžu vyskytnúť aj u pacientov mladších ako 65 rokov. Pri úplnom zanedbaní týchto pacientov vo výpočte nepredpokladáme výraznú zmenu v zastúpení režimu BR v liečbe. Za komparátor pre samostatné porovnanie považujeme intervenciu s aspoň 10 – 20 %-ným zastúpením v klinickej praxi, pokiaľ je takáto intervencia súčasťou odporúčaných postupov, čo pre BR v tejto indikácii platí. Nezohľadňuje sa, že je určený len pre podskupinu pacientov v rámci požadovanej indikácie. Vzhľadom na jeho široké využitie v súlade s odporúčanými postupmi v liečbe pacientov bez mutácie v TP53 alebo delécie v 17p, by sme považovali režim BR za relevantný komparátor. NIHO vo výzve na opravu č. 1 vyzval DR, aby žiadosť doplnil o režim BR, pretože ho vzhľadom na vyššie uvedené považoval za relevantný komparátor. Klinické odborníčky uviedli, že režim BR už nie je zlatým štandardom liečby (odborníčka A) a že sa už v súčasnej slovenskej klinickej praxi (takmer) nevyužíva (odborníčka B). Zároveň uvádzajú, že sa lekári v liečbe pacientov s predmetným ochorením riadia

zahraničnými odporúčaniami, napríklad NCCN, podľa ktorého je režim BR zaradený do skupiny ďalších režimov určených na liečbu pacientov s CLL bez mutácie v *TP53* alebo del 17p. Odborníčka A dodáva, že ESMO odporúčania z roku 2020/2021 nie sú založené na medicíne založenej na dôkazoch. NCCN odporúčania sú pravidelne aktualizované, v súčasnosti je dostupná a v časti 3.2 spracovaná 3. verzia odporúčaní z roku 2023. Podľa NCCN sú s vyšším odporúčaním ako režim BR uvedené napr. na Slovensku kategorizované AKA, či VEN+OBI. IBR je, rovnako ako BR, zaradený medzi ďalšie režimy, no je to z dôvodu vyššej toxicity [13]. Z vyššie uvedených dôvodov NIHO ďalej nepovažuje režim BR za relevantný komparátor.

- Režim **FCR** nepovažujeme za relevantný komparátor vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie, podľa ktorého sú cieľovou podskupinou pacienti nevhodní na plnodávkovú liečbu fludarabínom z dôvodu prítomnej komorbidity [1]. Rovnako tento režim nepovažujeme za komparátor pri druhej podskupine pacientov identifikovanej v navrhovanom indikačnom obmedzení (prítomná delécia 17p alebo mutácia *TP53*), nakoľko u týchto pacientov je účinnosť chemoimunoterapie značne redukovaná [1, 7, 9, 13].
- Kombinácia **chlorambucil + obinutuzumab (CLBO)** má podľa prieskumu [5] nízke zastúpenie v klinickej praxi (Tabuľka 8), čo podporuje nízka spotreba obinutuzumabu pri diagnóze CLL za rok 2022 podľa dát z účtu poistenca zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) [33]. DR ho ako komparátor neuvádza [1].
- **Monoterapia VEN** má podľa prieskumu nízke zastúpenie v slovenskej klinickej praxi [5]. Klinické odborníčky neuviedli monoterapiu VEN ako možnosť liečby.
- **Liečebné režimy s IDE** nepovažujeme za relevantné komparátory, pretože IDE nie je na Slovensku kategorizovaný [24] a nemá stanovenú úradne určenú cenu [34]. Podľa posledných dostupných údajov z účtu poistenca za rok 2022 je jeho spotreba v liečbe CLL nízka [33].
- Režim **AKA + OBI** nepovažujeme za komparátor. AKA je v indikačnom obmedzení určený na liečbu CLL iba v monoterapii [24].
- Monoterapia **OBI** nie je na Slovensku v liečbe CLL hradená. Indikačné obmedzenie pre hradenú liečbu limituje použitie OBI iba v režime CLBO alebo v kombinácii s VEN [24].
- Kombináciu vysokodávkovaného metylprednizolónu s rituximabom (**HDMP + R**) nepovažujeme za relevantný komparátor. V ESMO odporúčaníach tento režim nefiguruje, je uvedený iba v odporúčaníach NCCN. Predpokladáme, že sa v prvolíniovej liečbe pacientov s CLL využíva minimálne. Klinické odborníčky neuviedli tento režim ako možnosť liečby.
- Kombinácie **IBR s OBI, VEN alebo s rituximabom** nie sú podľa indikačných obmedzení v súčasnosti hradené [24].
- **Liečebné režimy s alemtuzumabom (ALE)** nepovažujeme za relevantné komparátory. Nefigurujú v medzinárodných odporúčaníach ESMO ani NCCN a ALE nemá v EÚ schválenú indikáciu na liečbu CLL [35].
- **Kombinácie s ofatumumabom (OFA)** nie sú relevantnými komparátormi. OFA nie je v EÚ schválený pre onkologické indikácie [36].
- Kombinácia **chlorambucilu s rituximabom** nie je relevantný komparátor vzhľadom na nízke zastúpenie v slovenskej klinickej praxi (Tabuľka 8) [5]. Klinické odborníčky neuviedli tento režim ako možnosť liečby.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

Prínos ZANU voči BR DR predpokladá na základe štúdie SEQUOIA (NTC03336333). Očakáva oddialenie progresie ochorenia, zlepšenie odpovede na liečbu (DOR, ORR) a kvality života a menší výskyt nežiaducich udalostí, ktoré by viedli k úpravám dávky alebo ukončeniu liečby.

Prínos ZANU voči komparátorom IBR a AKA v PFS a OS DR predpokladá na základe nepriamych porovnaní upravených párovaním (z angl. matching-adjusted indirect comparison, MAIC).

Klinická odborníčka B potvrdila, že na základe výsledkov klinických štúdií a skúseností s ostatnými BTKi očakáva prínos v liečbe pacientov oproti imunochemoterapii (FCR, BR). Dodáva, že v rámci liekovej skupiny BTKi sa jednotlivé lieky líšia účinnosťou a bezpečnostným profilom. Klinická odborníčka A uviedla, že nie je možné určiť, či je ZANU v 1. línii liečby účinnejší ako IBR, no poukazuje na všeobecne lepšiu toleranciu ZANU a nižší výskyt kardiálnej toxicity.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojená so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Na základe dodaných MAIC analýz považujeme klinický prínos ZANU v porovnaní s AKA, IBR a VEN+OBI za podobný. Predpoklad o podobnom účinku ZANU a ostatných komparátorov podporuje aj skutočnosť, že v zahraničných odporúčaniach majú v 1. línii liečby CLL BTKi aj VEN+OBI podobné postavenie (pri IBR je však zohľadnená vyššia toxicita).

Nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti ZANU oproti všetkým komparátorom v ukazovateľoch OS a PFS podľa všetkých modelov použitých v nepriamych porovnaníach.

Bezpečnosť liečby ZANU bola MAIC analýzami porovnávaná iba s ostatnými BTKi – AKA a IBR. Oproti AKA bola u pacientov liečených ZANU pozorovaná [redacted] pravdepodobnosť výskytu krvácania akéhokoľvek stupňa (OR [redacted]). Pri nežiaducich udalostiach 3. a vyššieho stupňa bola preukázaná [redacted] pravdepodobnosť výskytu hypertenzie, infekcie, či iných malignít a [redacted] pravdepodobnosť výskytu bolesti hlavy a hnačky. Oproti IBR ZANU [redacted] v bezpečnostnom profile, dosiahnutím štatisticky [redacted] pravdepodobnosti výskytu anémie (OR [redacted]), hypertenzie (OR [redacted]) a fibrilácie predsiení (OR [redacted]) 3. a vyššieho stupňa.

Kvalita klinického dôkazu nepriamych porovnaní závisí vo veľkej miere od vstupujúcich klinických štúdií. Podľa NIHO je kvalita dôkazu zo štúdie SEQUOIA, ktorá vstupuje do MAIC analýz za ZANU, limitovaná. Problémom internej validity vyvolávajúcou neistotu je nezrelosť OS dát, či jednoramenný dizajn kohorty 2. Za hlavnú limitáciu v kontexte externej validity považujeme nezahrnutie skupiny dospelých pacientov s CLL, ktorí sú mladší ako 65 rokov a zároveň nemajú komorbiditu a nezariadenie pacientov s ECOG skóre vyšším ako 2 alebo pacientov s pridruženými ochoreniami.

Výsledky použitých MAIC analýz ZANU s komparátormi sú spojené s neistotou. Podľa všetkých prezentovaných modelov v MAIC analýzach došlo k redukcii ESS pre ZANU, čo poukazuje na rozdielnosť populácií v zahrnutých klinických štúdiách. Limitáciou neukotvených MAIC analýz je nepoužitie všetkých prognostických faktorov do porovnania. Ošetrovanie výsledkov o vplyv pandémie COVID-19 považujeme za akceptovateľné.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita [30, 37]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity [30, 37]

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie bez progresie definované ako čas od zaradenia pacienta do štúdie do progresie ochorenia alebo do smrti. Progresia ochorenia bola definovaná podľa kritérií Medzinárodného workshopu o CLL (z angl. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; iwCLL) z roku 2008 s úpravou pre lymfocytózu u pacientov s CLL a podľa Lugano klasifikácie non-Hodgkinových lymfómov pre pacientov s SLL. Progresia bola hodnotená nezávislou hodnotiacou komisiou (z angl. independent review committee; IRC) alebo vyšetrujúcim lekárom z klinickej štúdie (z angl. investigator; INV).

ORR (z angl. overall response rate) je celková miera odpovede definovaná ako podiel pacientov s čiastočnou odpoveďou (z angl. partial response, PR), s PR s lymfocytózou alebo kompletnou odpoveďou (z angl. complete response, CR) definovanou ako úplná odpoveď/úplná odpoveď s neúplným zotavením kostnej drene alebo nodulárna PR.

DOR (z angl. duration of response) je trvanie odpovede definované ako čas od dosiahnutia odpovede na liečbu do progresie ochorenia alebo úmrtia v zmysle definície PFS.

Kvalita života [30, 37]

Kvalita života meraná cez **EQ-5D-5L** a **EORTC QLQ-C30** dotazník. Kvalita života pacientov bola pomocou dotazníkov zameraná na začiatku štúdie a potom každých 12 týždňov.

EQ-5D-5L je dotazník kvality života vytvorený EuroQoL skupinou za účelom hodnotenia celkového zdravotného stavu pacienta. Pacient hodnotí 5 oblastí zdravia (mobilita, starostlivosť o samého seba, bežné aktivity, bolesti/nepohodlie a úzkosť/depresia), pričom každá z nich je rozdelená do 5 úrovní závažnosti (žiadne, mierne, menej vážne, vážne, extrémne problémy).

EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30) je najpoužívanejším nástrojom na hodnotenie kvality života u pacientov so špecifickými nádorovými ochoreniami. Pozostáva z 30 samostatných otázok, ktoré hodnotia rôzne aspekty fungovania pacienta, všeobecného zdravotného stavu a symptómov súvisiacich s rakovinou. Rozsah je od 0 do 100 bodov; čím vyššie je skóre v aspektoch fungovania pacienta a všeobecného zdravotného stavu a čím je nižšie skóre v aspektoch symptomatológie, tým je lepší celkový stav a kvalita života pacienta.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie a nepriame porovnania

Zahrnuté boli, randomizované kontrolované štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých, doteraz neliečených pacientov s CLL, u ktorých bol podávaný ZANU a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám nezodpovedala žiadna štúdia. DR však v žiadosti dodal nepriame porovnania (MAIC analýzy), v ktorých dokazuje účinnosť ZANU voči AKA, IBR a VEN+OBI [1]. Tieto nepriame porovnania boli aktualizované v odpovedi na výzvu na opravu č. 1, ktoré sú opísané nižšie. Do nepriamych porovnaní vstupujú dáta z pivotnej štúdie ZANU SEQUOIA, ktorú popisujeme nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Opis klinickej štúdie SEQUOIA

Názov (NCT)	Kohorta	Intervencia		Komparátor		Ukončenie
		Intervencia	Počet pacientov	Komparátor	Počet pacientov	
SEQUOIA (NCT03336333)	1	ZANU	241	BR	238	09/2026
	1a	ZANU	40	BR	40	
	2	ZANU	111	-	-	
	3	ZANU + VEN	110*	-	-	

* plánovaný počet zaradených pacientov

BR – bendamustín + rituximab, VEN – venetoklax, ZANU – zanubrutinib

Zdroj: [1, 30, 38, 39 (str. 46)]

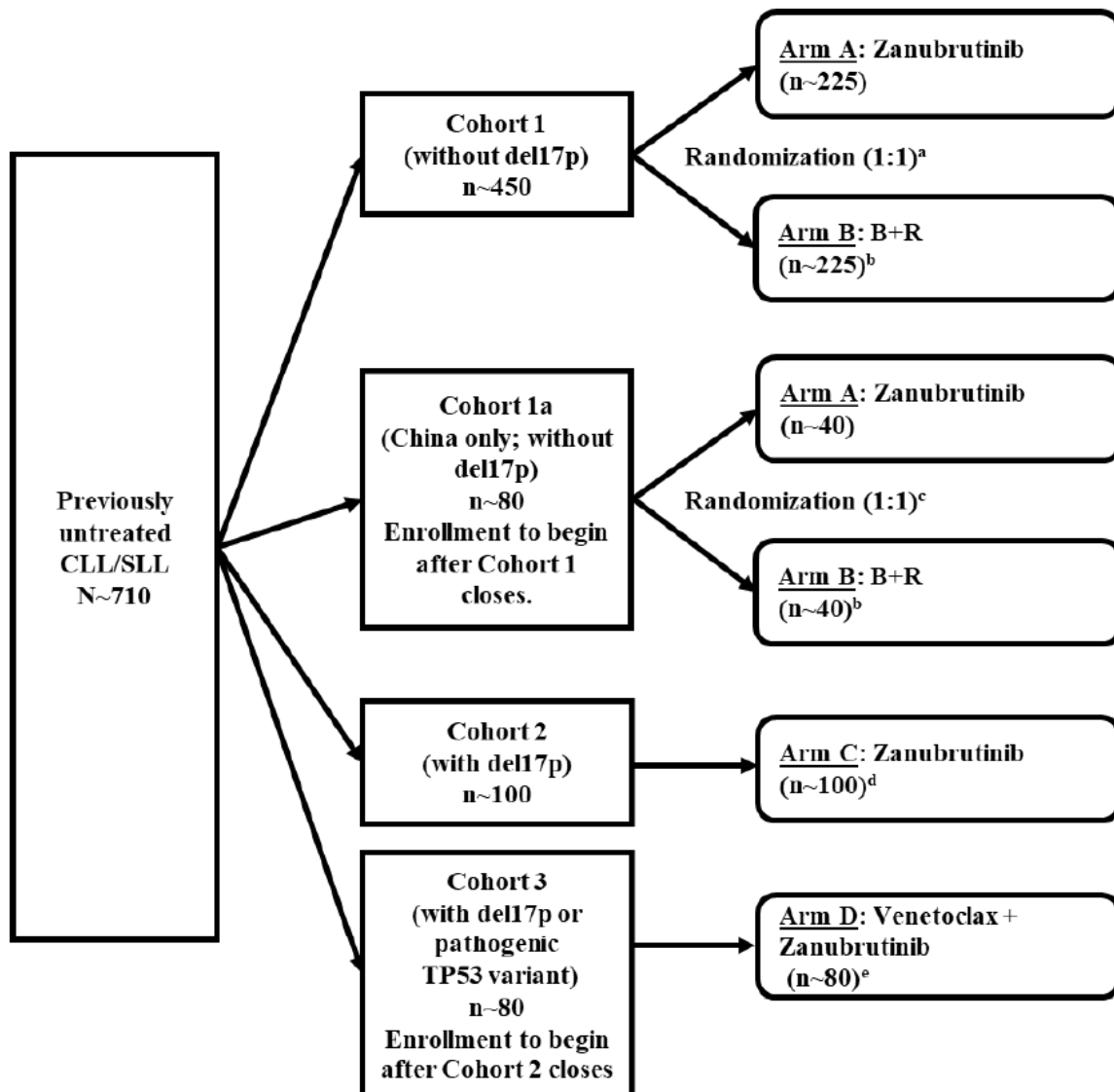
Popis klinickej štúdie SEQUOIA

Základná charakteristika

Štúdia SEQUOIA je otvorená, randomizovaná multicentrická štúdia fázy 3 so 4 kohortami (Obrázok 6). Pacienti bez prítomnej delécie 17p boli zaradení do kohorty 1 a rozdelení do intervenčného ramena (ZANU) a do ramena komparátora (BR). Kohorta 1a bola plánovaná odnožou kohorty 1 so zaradením výlučne čínskej populácie. Do jednoramenných kohort 2 a 3 boli zaradení pacienti s prítomnou del 17p užívajúci ZANU (kohorta 2) alebo s prítomnou mutáciou v *TP53* alebo del 17p liečení kombináciou ZANU + VEN (kohorta 3) [1, 39 (str. 44), 40]. V súlade s tvrdením DR [1] a klinických odborníkov participujúcich na hodnotení NICE [39 (str. 464)], považujeme za populáciu relevantnú pre toto hodnotenie populáciu pacientov liečených ZANU v kohorte 1 (bez 1a) a v kohorte 2.

V štúdiu bol ZANU podávaný 2x denne po 2 80-mg kapsulách (320 mg/deň) a to až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [40]. V ramene komparátora v kohorte 1 bol režim BR podávaný maximálne po dobu šiestich 28-dňových cyklov. Bendamustín bol podávaný intravenózne v dávke 90 mg/m² na deň počas prvých 2 dní cyklu po dobu 6 cyklov. Rituximab bol podávaný intravenózne v dávke 375 mg/m² v 1. deň 1. cyklu a v dávke 500 mg/m² v prvý deň cyklov 2 – 6. Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie hodnotené IRC (kohorta 1). Sponzorom štúdie je spoločnosť BeiGene [1, 30, 40].

Obrázok 6: Dizajn štúdie SEQUOIA



Zdroj: [37]

Cross-over bol podľa protokolu štúdie v kohorte 1 (BR → ZANU) povolený po progresii ochorenia potvrdenej ošetrujúcim lekárom [37].

Inklúzne a exklúzne kritériá [30, 37]

Do štúdie SEQUOIA boli zaradení dospelí pacienti s potvrdenou CLL alebo SLL, ktorí neboli vhodní na chemoterapeutickú liečbu FCR (v štúdií definovaní ako pacienti vo veku ≥ 65 rokov, pacienti s CIRS skóre > 6 , klírens kreatinínu < 70 ml/min alebo pacienti, ktorí v minulosti prekonali závažné alebo časté infekcie [40]), no sú podľa ECOG kritérií v dobrom výkonnostnom stave (ECOG skóre 0 – 2) s adekvátnou funkciou pečene, obličiek a kostnej drene a s očakávanou dĺžkou života viac ako 6 mesiacov.

Zo štúdie boli vyradení pacienti po predchádzajúcej liečbe CLL/SLL, pacienti s potvrdenou prolymfocytickou leukémiou alebo s podozrením na Richterov syndróm a pacienti vyžadujúci liečbu kortikosteroidmi alebo systémovú liečbu aktívnej infekcie. Rovnako neboli do štúdie zaradení pacienti s ochorením srdca (napr. nedávno prekonaný infarkt myokardu, nekontrolovaná angína, či nekontrolovaná hypertenzia), so závažným ochorením pľúc, s ochorením obmedzujúcim funkčnosť gastrointestinálneho traktu, s prezentáciou leukemického alebo lymfómového postihnutia nervového systému, ďalej pacienti s poruchou zrážanlivosti krvi a pacienti s aktívnou hepatítidou B, C a HIV. Do štúdie tiež neboli zaradené tehotné a dojčiacie ženy.

Opis populácie [40]

Pre toto hodnotenie je relevantná populácia pacientov liečených ZANU z kohorty 1 (rameno ZANU vs. rameno BR) a z kohorty 2 (jednoramenná kohorta – ZANU). Opis základných charakteristík pacientov liečených ZANU z oboch kohort je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Kohortu 1a nepovažujeme za relevantnú.

Tabuľka 11: Opis populácie pacientov liečených ZANU v štúdiu SEQUOIA

Pacientske charakteristiky	Kohorta 1 rameno ZANU (n = 241)	Kohorta 2 rameno ZANU (n = 111)
Mediánový vek pacientov [roky]	70	70
< 65 rokov [n (%)]	45 (19)	16 (14)
≥ 65 rokov [n (%)]	196 (81)	95 (86)
Podiel mužov [n (%)]	154 (64)	79 (71)
Počet pacientov s ECOG skóre:		
0 [n (%)]	110 (46)	44 (40)
1 [n (%)]	116 (48)	53 (48)
2 [n (%)]	15 (6)	14 (13)
Diagnóza SLL [n (%)]	20 (8)	11 (10)

Zdroj: [40]

Analýzy ukazovateľov v kohorte 1 boli vykonávané na pacientoch, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT), tzn. na všetkých pacientoch, ktorí boli randomizovaní do ramien štúdie. V kohorte 2 sa analyzoval dataset od pacientov ako *per protocol* (pacienti, ktorí dostali aspoň 1 dávku ZANU a neboli u nich zaznamenané žiadne významné odchýlky od protokolu) [37, 40].

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinickej štúdiu SEQUOIA boli vykonávané priebežne. Najnovšou identifikovanou analýzou celkového prežívania a prežívania bez progresie (PFS-INV) je analýza so zberom dát (z angl. data cut-off, DCO) v októbri 2022. Pri tomto DCO nebolo sledované PFS-IRC. Ukazovatele ORR a DOR sa stanovili v analýze s dátumom zberu dát v máji 2021. Bezpečnosť liečby ZANU bola v kohortách 1 a 2 analyzovaná na základe údajov zbieraných v máji 2021 aj v októbri 2022. Prehľad vykonaných analýz je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Časy dátových analýz

Dátum zberu dát	
Máj 2021	
Medián sledovania kohorta 1 = 26,2 mesiaca	
Medián sledovania kohorta 2 = 30,5 mesiaca	
Mortalita	OS
Morbidity	PFS-INV, PFS-IRC, DOR, ORR
Bezpečnosť	
Október 2022	
Medián sledovania kohorta 1 = 43,7 mesiaca	
Medián sledovania kohorta 2 = 47,9 mesiaca	
Mortalita	OS
Morbidity	PFS-INV, ORR (kohorta 1)
Bezpečnosť	

Zdroj: [1, 40, 41]

Zahrnuté nepriame porovnania

DR ako jednu z príloh žiadosti dodal dokument s 3 nepriamymi porovnaniami (neukotvené MAIC analýzy¹²) ZANU so všetkými, podľa NIHO pre hodnotenú indikáciu relevantnými komparátormi, pre ktoré nie je dostupné priame porovnanie so ZANU. Vzhľadom na novší DCO dát zo štúdie SEQUOIA sme v rámci výzvy na opravu č. 1 od DR požadovali aktualizáciu MAIC analýz, ktoré v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1 dodal. Cieľom MAIC je napodobniť randomizáciu pacientov medzi ramenom intervencie a ramenami jednotlivých komparátorov. MAIC porovnania používajú údaje o pacientoch na individuálnej úrovni (z angl. individual patient data, IPD) na odvodenie váh tak, aby sa vážené rozloženie kovariátov predmetnej štúdie zhodovalo so štúdiou komparátora, pre ktorú sú

¹²Neukotvené MAIC analýzy sú alternatívou ukotvených MAIC v prípade, že porovnávané klinické štúdie nezahŕňajú rovnaký komparátor.

dostupné len súhrnné údaje. Prevažené IPD sa potom použijú na odvodenie predpokladaných výsledkov v študovanej populácii, ktorá odráža porovnávaciu klinickú štúdiu. Do všetkých MAIC analýz vstupujú IPD zo štúdie SEQUOIA (kohorta 1 – rameno ZANU a kohorta 2; n = 352) s dátumom zberu dát v októbri 2022. Pri tomto zbere dát sa nestanovovalo PFS-IRC ale PFS-INV.

Keďže bola, podľa autorov MAIC, štúdia SEQUOIA vážne ovplyvnená pandémiou COVID-19, protokol štúdie SEQUOIA skúmal výsledky PFS-INV a OS po úprave o vplyv COVID-19. Pre NICE DR uviedol, že vplyv pandémie COVID-19 bol zohľadnený cenzoringom. Pacienti, ktorí zomreli na COVID-19 boli pre potreby analýzy PFS cenzurovaní v čase poslednej návštevy lekára pre posúdenie stavu ochorenia a pre analýzu celkového prežívania boli cenzurovaní v čase úmrtia [58 (str. 72)]. PFS-INV a OS v štúdiách komparátorov sa porovnávali s dvoma verziami PFS-INV a OS v štúdiu SEQUOIA – s úpravou a bez úpravy o vplyv COVID-19.

V reporte je zahrnuté nepriame porovnanie ZANU voči IBR v populácii pacientov bez delécie 17p (RESONATE-2) [52]. Vzhľadom na to, že uvedená MAIC analýza nezahrňa celú populáciu v indikačnom obmedzení (pacienti s del 17p boli zo štúdie vylúčení), nepovažujeme ju za relevantnú a pre porovnanie s IBR opisujeme MAIC analýzu s dátami zo štúdie ALLIANCE.

V odpovedi na výzvu na opravu č. 3, ktorá sa netýkala indikácie neliečenej CLL, DR dňa 23.02.2024 doplnil sieťovú metaanalýzu (z angl. network meta-analysis, NMA) porovnávajúcu účinnosť ZANU iba voči IBR a to iba u pacientov bez del 17p. Do NMA vstupujú staršie dáta (DCO marec 2022) ako v prípade vyššie spomínanej MAIC analýzy. V NMA zároveň nebolo, vzhľadom na nezrelosť dát, porovnávané celkové prežívanie. Toto nepriame porovnanie preto nepovažujeme za relevantné a nižšie ho nereportujeme.

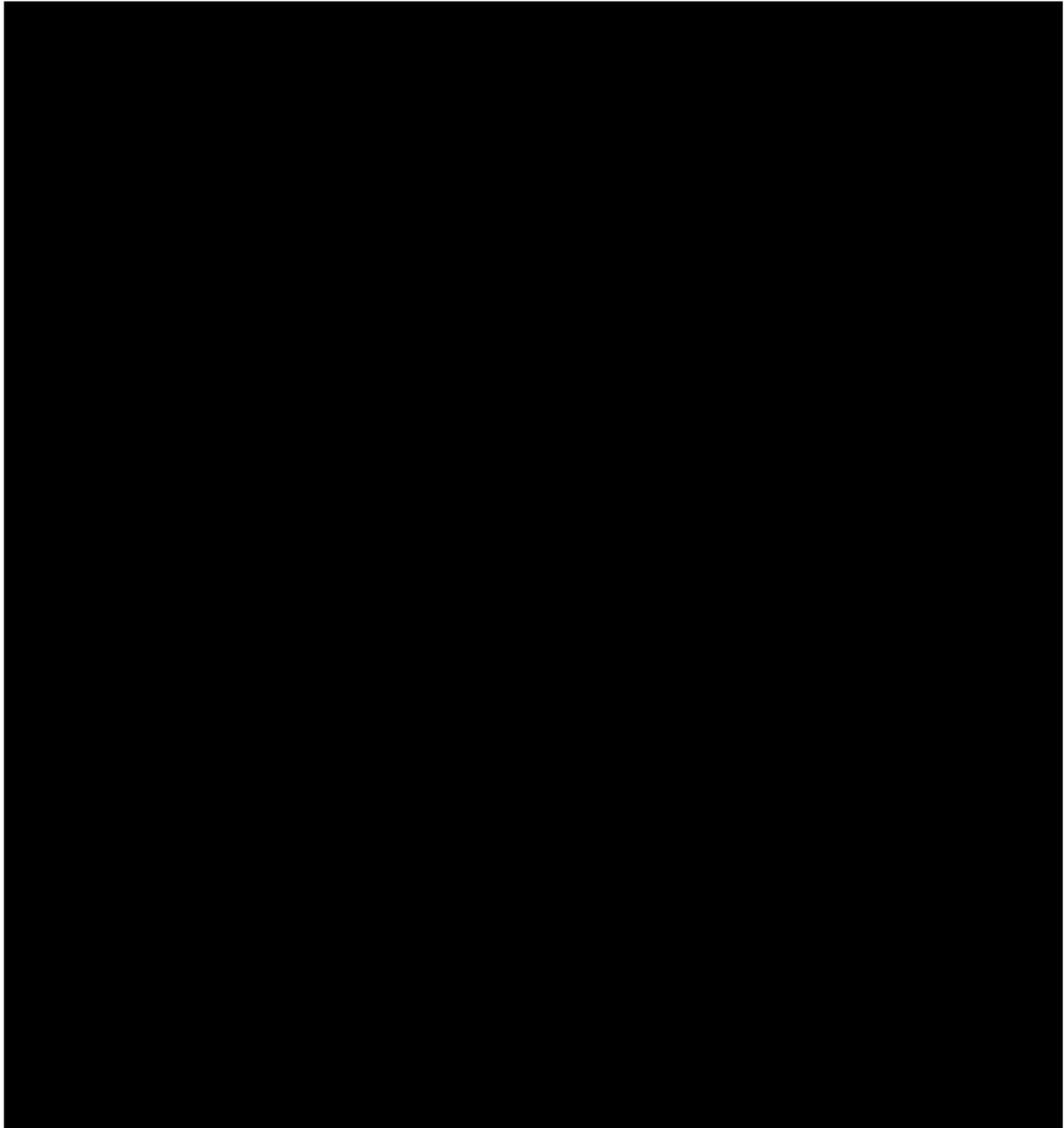
Sponzorom vykonaných nepriamych porovnaní je spoločnosť BeiGene.

ZANU vs. AKA

Klinickú štúdiu komparátora AKA reprezentuje randomizovaná otvorená multicentrická štúdia fázy 3 ELEVATE-TN (NCT02475681) porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť AKA v porovnaní s kombinovanou liečbou AKA + OBI alebo Ch + OBI u pacientov s neliečenou CLL. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1. 179 pacientov bolo zaradených do ramena s AKA a AKA + OBI, 177 pacientov užívalo Ch + OBI. Sekundárnym ukazovateľom relevantným pre nepriame porovnanie bolo PFS-IRC medzi monoterapiou AKA a Ch + OBI. PFS-IRC bolo v štúdiu definované ako čas od randomizácie do progresie ochorenia definovanej podľa iwCLL kritérií alebo do smrti. Ďalším sekundárnym ukazovateľom v štúdiu bolo OS. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti vo veku nad 65 rokov, alebo nad 18 rokov, ak u nich bola prítomná komorbidity (CIRS skóre > 6 alebo klírens kreatinínu 30 - 69 ml/min). Ďalším inklúznym kritériom bol dobrý zdravotný stav (ECOG 0 – 2) a adekvátna funkčnosť obličiek či pečene [1, 42]. Do štúdie ELEVATE-TN boli zaradení iba pacienti s CLL, preto do nepriameho porovnania neboli zaradení pacienti s diagnózou SLL zo štúdie SEQUOIA [1]. Do nepriameho porovnania vstupujú dáta s 5-ročným sledovaním z ELEVATE-TN [43 (str. 22), 44].

Neukotvené MAIC analýzy boli derivované po optimalizácii kovariátov a efektívnej veľkosti populácie (z angl. effective sample size, ESS). Boli vytvorené viaceré sady kovariátov (modely 1 a 2). Charakteristiky zvolené v modeloch po párovaní sú uvedené nižšie (Obrázok 7). V modeli 2 (ESS = ■) je v porovnaní s modelom 1 (ESS = ■) vylúčená etnická príslušnosť vzhľadom na relatívne vysoký podiel chýbajúcich hodnôt (■%). Autori uvádzajú, že párovanie bolo úspešné pre oba modely. Faktory, ktoré nie sú zahrnuté v danom modeli sú zvýraznené červenou.

Obrázok 7: Charakteristiky populácií použité v párovaní, modely 1 a 2 (ZANU vs. AKA)



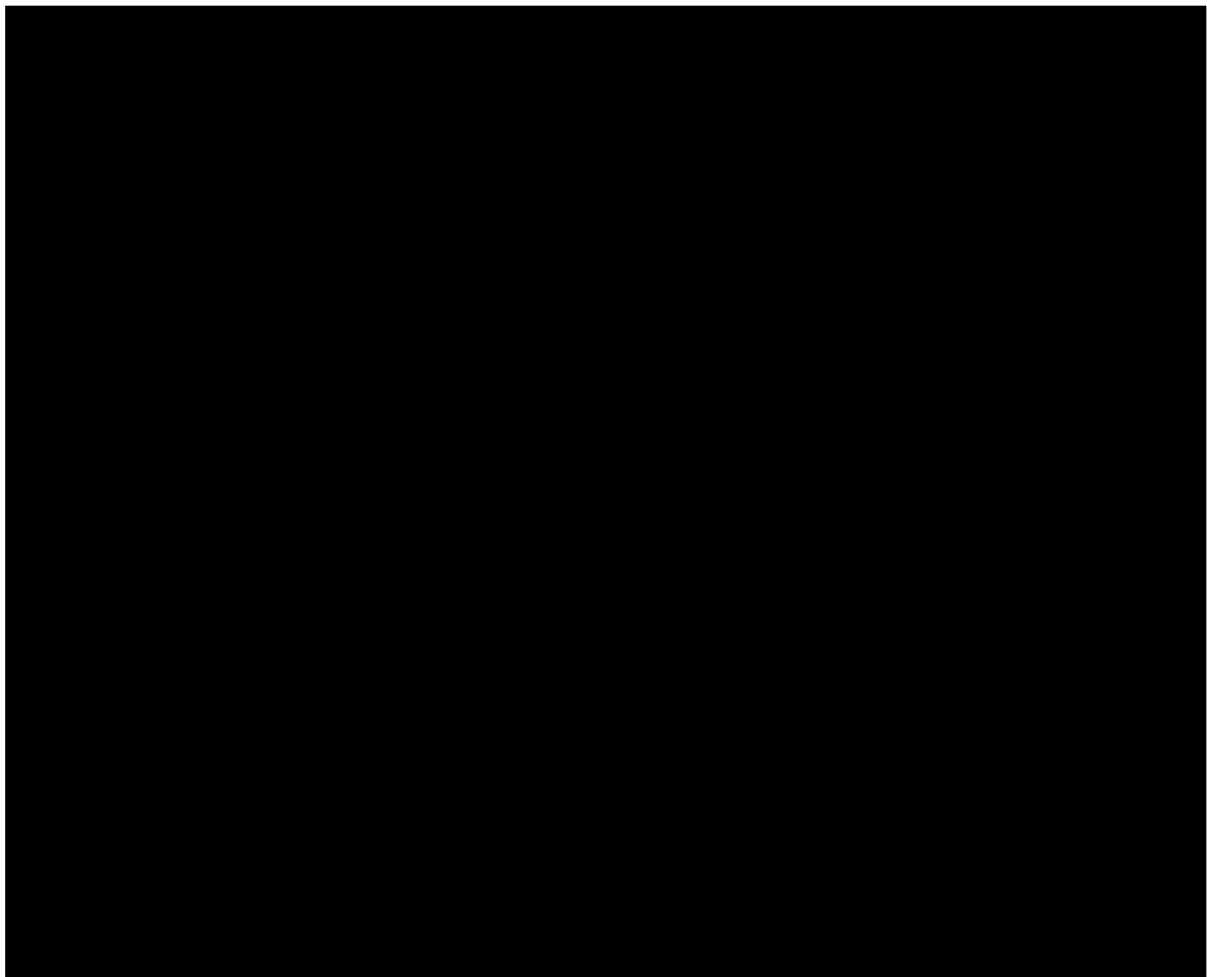
Zdroj: [43 (str. 37); 39 (str. 496, 497)]

ZANU vs. IBR

Klinickú štúdiu komparátora IBR reprezentuje randomizovaná otvorená multicentrická štúdia fázy 3 ALLIANCE (NCT01886872) porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť IBR v porovnaní s kombinovanou liečbou IBR a rituximabu (IR) alebo BR u pacientov s neliečenou CLL. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1; do ramena BR bolo zaradených 183 pacientov a po 182 pacientov bolo zaradených do ramien IBR a IR. Porovnanie prínosu v PFS medzi ramenami bolo primárnym cieľom štúdie. Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi bolo OS a ORR. Do štúdie boli zaradení pacienti s neliečenou CLL vo veku 65 rokov a viac a ECOG skóre 0 – 2 [1, 45]. Do štúdie ALLIANCE boli zaradení iba pacienti s CLL, preto do nepriameho porovnania neboli zaradení pacienti s diagnózou SLL zo štúdie SEQUOIA. V štúdiu ALLIANCE bolo klinické štádium určené iba podľa Rai. Rai skóre bolo u pacientov zo SEQUOIA pre potreby párovania určené *post-hoc* [1]. V ALLIANCE nebolo špecifikované, či PFS bolo hodnotené IRC alebo INV [43 (str. 25)]. Do nepriameho porovnania vstupujú dáta (z ALLIANCE) s 38-mesačným mediánovým sledovaním [43 (str. 24), 46].

Neukotvené MAIC analýzy boli derivované po optimalizácii kovariátov a ESS. Boli vytvorené viaceré sety kovariátov (modely 1 – 3). V modeloch 1 – 3 sa nezohľadňovali údaje ako klírens kreatinínu, hladina hemoglobínu, počet krvných doštičiek a bielych krviniek a iné (označené červeným, Obrázok 8). Navyše, v modeloch 1 a 2 nebola zohľadnená prítomnosť abnormalít v komplexnom karyotype. Rozdiel medzi modelom 1 a modelom 2 spočíva v tom, že pre model 2 bola zvolená maximálna hranica pre hladinu β_2 -mikroglobulínu. Vzhľadom na to, že pre populáciu z ALLIANCE nebola určená hodnota, ktorá by predstavovala hranicu medzi normálnou a zvýšenou hladinou β_2 -mikroglobulínu (model 1), boli za zvýšené hladiny určené hodnoty nad ■ mg/l (model 2). Autori uvádzajú, že párovanie bolo úspešné pre všetky modely s ESS pre model 1 ■ (■ % z ITT), pre model 2 ■ (■ % z ITT) a pre model 3 ■ (■ % z ITT). Charakteristiky zvolené v modeloch po párovaní sú uvedené nižšie (Obrázok 8) [43 (str. 80, 81)]. Faktory, ktoré nie sú v danom modeli zahrnuté sú zvýraznené červenou.

Obrázok 8: Charakteristiky populácií použité v párovaní, modely 1 – 3 (ZANU vs. IBR)



Zdroj: [43 (str. 81, 82)]

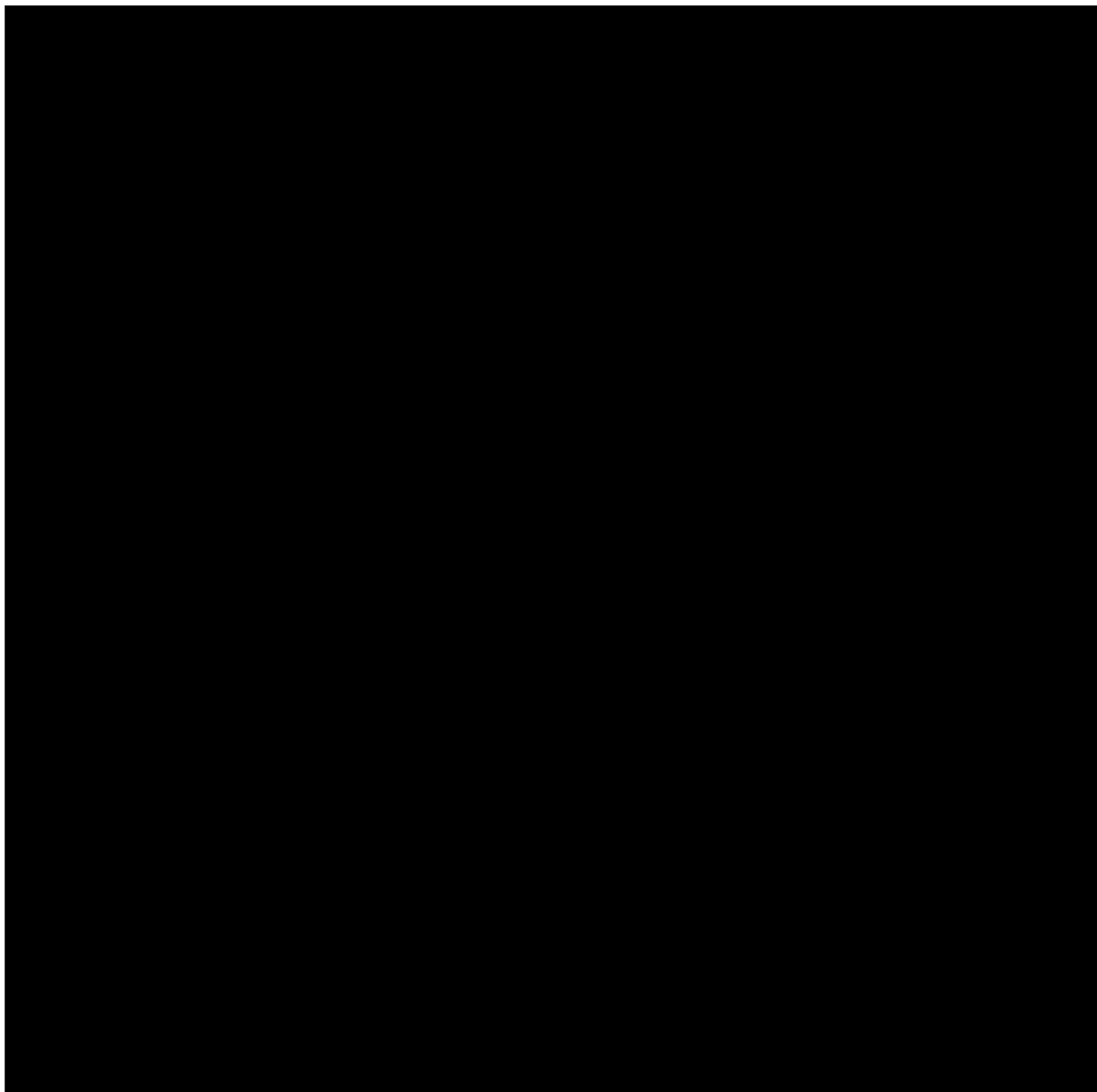
ZANU vs. VEN+OBI

Klinickú štúdiu komparátora VEN+OBI reprezentuje randomizovaná otvorená multicentrická štúdia fázy 3 CLL14 (NCT02242942) porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť kombinácie VEN+OBI voči Ch + OBI u pacientov s neliečenou CLL. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, do každého ramena bolo zaradených 216 pacientov. Primárnym sledovaným ukazovateľom bolo PFS-INV, hlavnými sekundárnymi ukazovateľmi boli PFS-IRC (definované rovnako ako v štúdiách SEQUOIA a ELEVATE-TN) a OS. Inklúznym kritériom bol vek nad 18 rokov, CIRS skóre > 6 a klírens kreatinínu < 70 ml/min [1, 47]. Do štúdie CLL14 boli zaradení iba pacienti s CLL, preto do nepriameho porovnania neboli zaradení pacienti s diagnózou SLL zo štúdie SEQUOIA [1]. Do nepriameho porovnania vstupujú dáta (z CLL17) s 76,4-mesačným mediánovým sledovaním [43 (str. 23), 48].

Neukotvené MAIC analýzy boli derivované po optimalizácii kovariátov a ESS. Boli vytvorené viaceré sety kovariátov (modely 1 a 2). Autori uvádzajú, že párovanie bolo úspešné pre oba modely s ESS = ■ pre model 1 a ■ pre model

2. Charakteristiky zvolené v modeloch po párovaní sú uvedené nižšie (Obrázok 9). Faktory, ktoré nie sú v danom modeli zahrnuté sú zvýraznené červenou.

Obrázok 9: Charakteristiky populácií použité v párovaní, modely 1 a 2 (ZANU vs. VEN+OBI)



Zdroj: [43 (str. 63)]

4.2.3. Výsledky zo štúdie SEQUOIA

Mortalita (D0001)

DR udáva, že pri DCO v máji 2021 bol dosiahnutý medián OS (mOS) 37,8 mesiacov u pacientov liečených BR v kohorte 1 (Tabuľka 13, Obrázok 10) [1]. Podľa Tam a kol., 2022 nebol mOS v ramene BR dosiahnutý (Tabuľka 13) [40]. Kontaktovali sme preto DR, aby vysvetlil tento rozdiel. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 dňa 07.02.2024 ozrejmil, že oba výsledky sú správne, no pre získanie výsledkov boli využité rôzne štatistické metódy. V oboch kohortách (pacienti liečení ZANU) nebol mOS, doposiaľ dosiahnutý; (Tabuľka 13, Tabuľka 14, Obrázok 10, Obrázok 11, Obrázok 12, Obrázok 13) s HR pre OS z kohorty 1 (DCO október 2022) 0,87 (0,50 - 1,45) [1, 41, 49]. V kohorte 1 bolo 24-mesačné celkové prežívanie u pacientov liečených ZANU 94,3 % oproti 94,6 % pacientov liečených BR [40] a 42 mesiacov prežilo 89,4 % pacientov užívajúcich ZANU a 88,3 % pacientov liečených BR [41]. V ukazovateli OS rovnako nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami kohorty 1 [1, 40, 41, 49]. V kohorte 2 prežilo 24 mesiacov 93,6 % a 42 mesiacov 89,5 % pacientov [40, 41, 49].

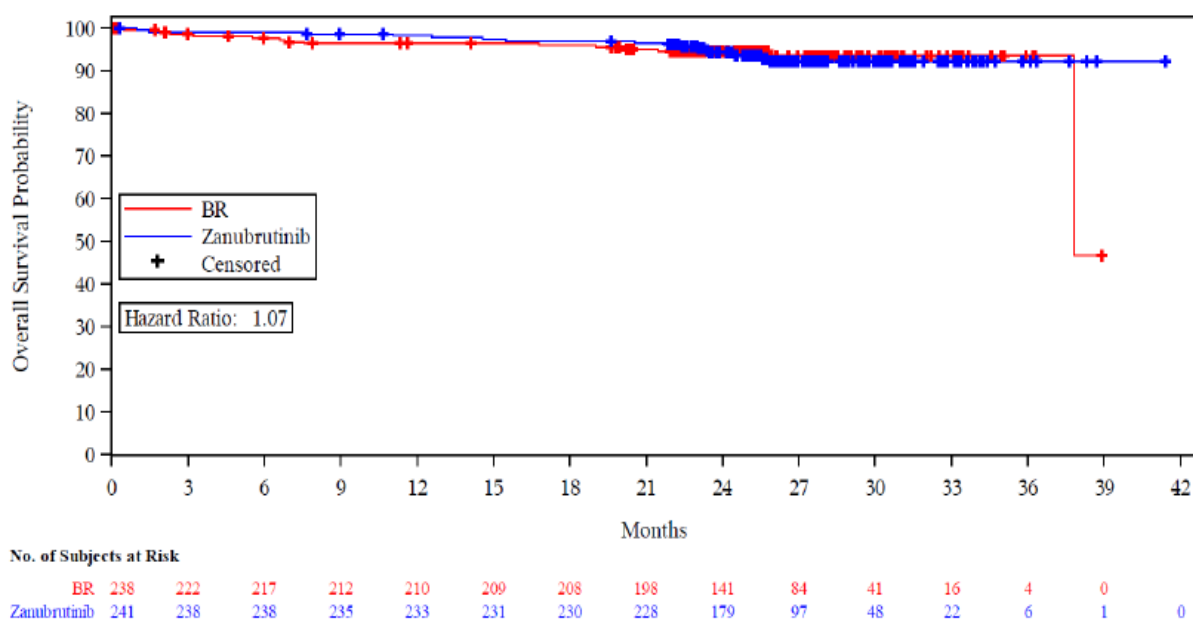
Tabuľka 13: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 1 v ukazovateli mortalita – OS

	ZANU (n = 241)	BR (n = 238)		ZANU (n = 241)	BR (n = 238)
Dátum zberu dát	máj 2021			október 2022	
Medián OS (95 % CI)* [mesiace]	ND (ND - ND) [1, 40]	37,8 (37,8 - ND) [1]	ND (30,6 - ND) [40]	ND	ND
Δ medián OS [mesiace]	ND			ND	
OS HR (95 % CI; p)	1,07 [1]			0,87 (0,50 - 1,48; p = 0,5995)	
	1,07 (0,51- 2,22; p = 0,87) [40]				
Počet udalostí [n (%)/%]	16 (6,6) [1]	14 (5,9) [1]	NR	█ %	█ %
24-mesačné celkové prežívanie [%]	94,3 [40]	NR	94,6 [40]	NR	NR
42-mesačné celkové prežívanie [%]	NR	NR	NR	89,4	88,3

*Rozdiel v mOS pre BR, ktoré reportuje DR a Tam a kol., 2022 je spôsobený využitím rôznych štatistických metód (odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 1).

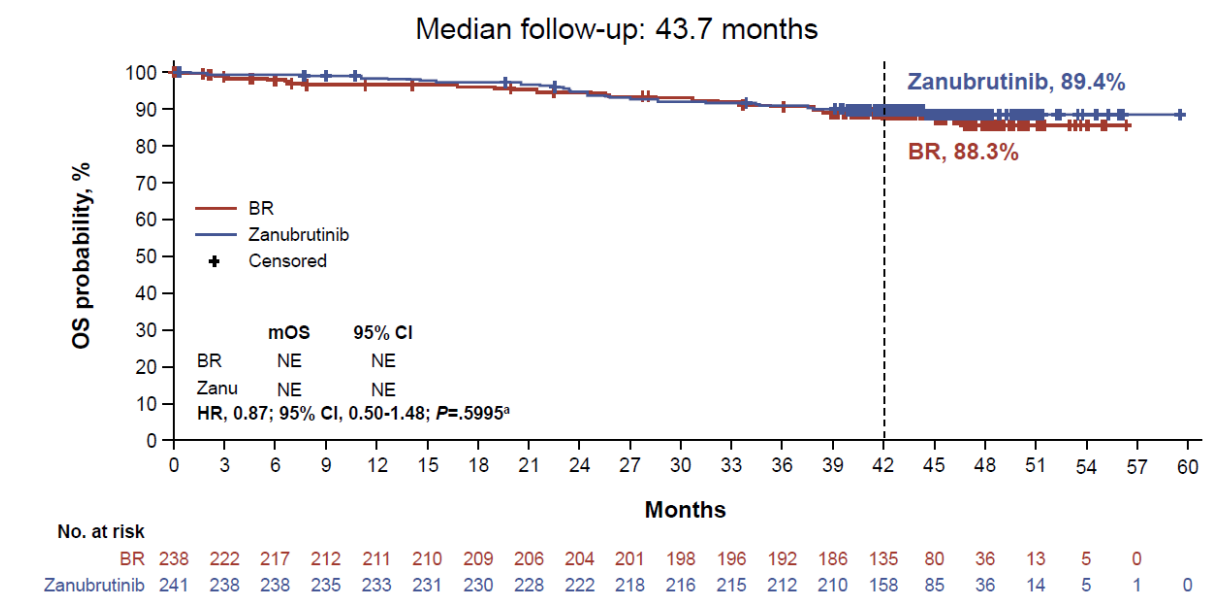
CI – konfidenčný interval, HR – pomer rizík, ND – nedosiahnutý, NR – nereportovaný, p – p-hodnota Zdroj: [1, 40, 41, 49]

Obrázok 10: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO máj 2021)



Zdroj: [1, 40]

Obrázok 11: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO október 2022)



Zdroj: [41]

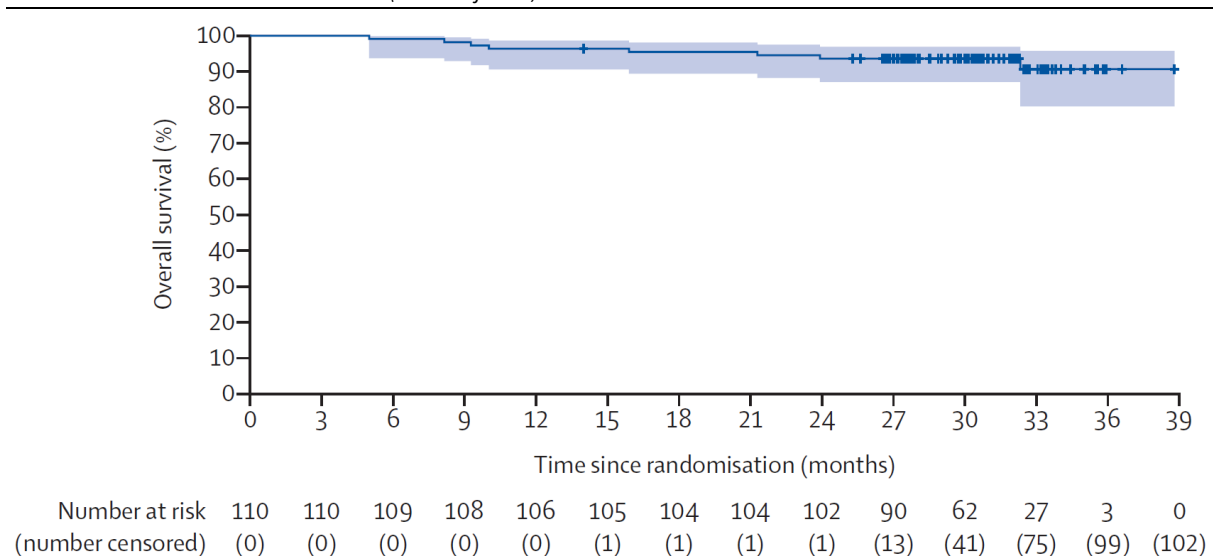
Tabuľka 14: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 2 v ukazovateli mortalita - OS

Dátum zberu dát	máj 2021	október 2022
Medián OS (95 % CI) [mesiace]	ND	ND
Počet udalostí [n (%)]	8 (7,3)	NR
24-mesačné celkové prežívanie [%]	93,6	NR
42-mesačné celkové prežívanie [%]	NR	89,5

CI – konfidenčný interval, ND – nedosiahnutý, NR - nereportovaný

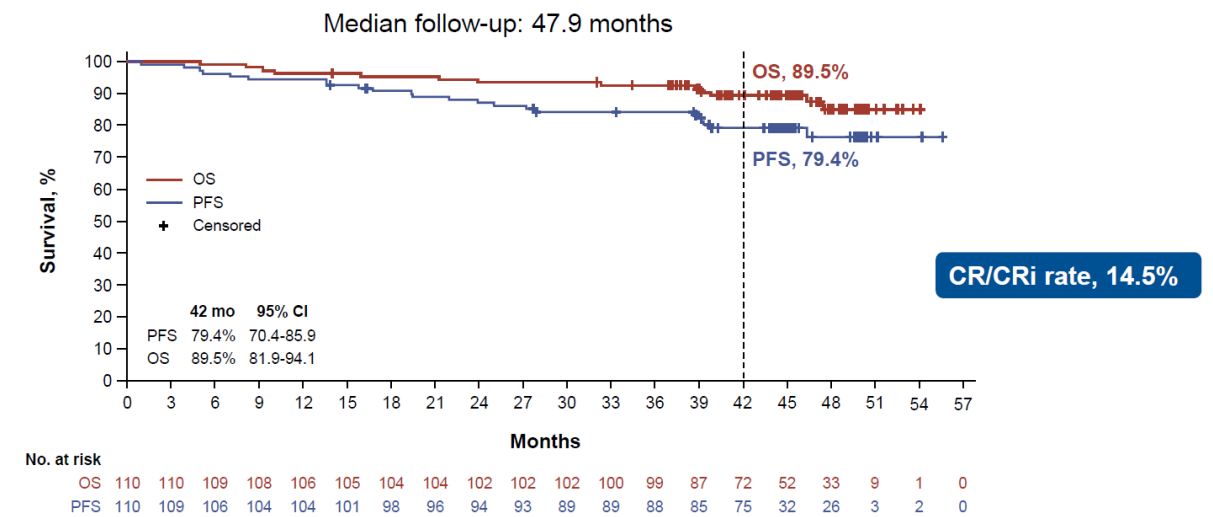
Zdroj: [1, 40, 41, 49]

Obrázok 12: Ukazovateľ OS v kohorte 2 (DCO máj 2021)



Zdroj: [40]

Obrázok 13: Ukazovatele OS a PFS v kohorte 2 (DCO október 2022)



Zdroj: [41]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii sú k dispozícii v tabuľkách a obrázkoch nižšie (Tabuľka 15, Tabuľka 16, Obrázok 14, Obrázok 15). Analýzami z kohorty 1 s DCO v máji 2021 ani v októbri 2022 nebol v ramene ZANU medián PFS (mPFS) dosiahnutý [1, 40, 41, 49]. V ramene BR boli rozdiely pozorované v mPFS pri DCO v máji 2021 DR vysvetlené rozdielnymi použitými štatistickými metódami [1]. V ramene BR bol pri DCO v októbri 2022 mPFS 42,2 mesiacov; HR pre PFS ZANU vs. BR 0,30 (0,21 – 0,43), $p < 0,0001$ [49]. Miera 24-mesačného PFS-IRC v kohorte 1 v ramene ZANU 85,5 % a v ramene BR 69,5 % [40]. Miera 42-mesačného PFS-INV bola 82,4 % u pacientov užívajúcich ZANU a 50 % u pacientov na BR režime [41, 49].

Pri zbere dát v októbri 2022 dosiahlo v ramene ZANU [redacted] pacientov odpoveď na liečbu ([redacted] %) ako pacientov v ramene s BR režimom ([redacted] %); OR pre ORR [redacted]. Mediánové trvanie odpovede na liečbu (mDOR) hodnotené nezávislou centrálnou komisiou pri zbere dát v máji 2021 predstavovalo v ramene BR z kohorty 1 30,6 mesiacov; v kohorte 1 u pacientov liečených ZANU nebolo mDOR dosiahnuté [1, 40].

Tabuľka 15: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 1 v ukazovateľoch morbidity – PFS, ORR

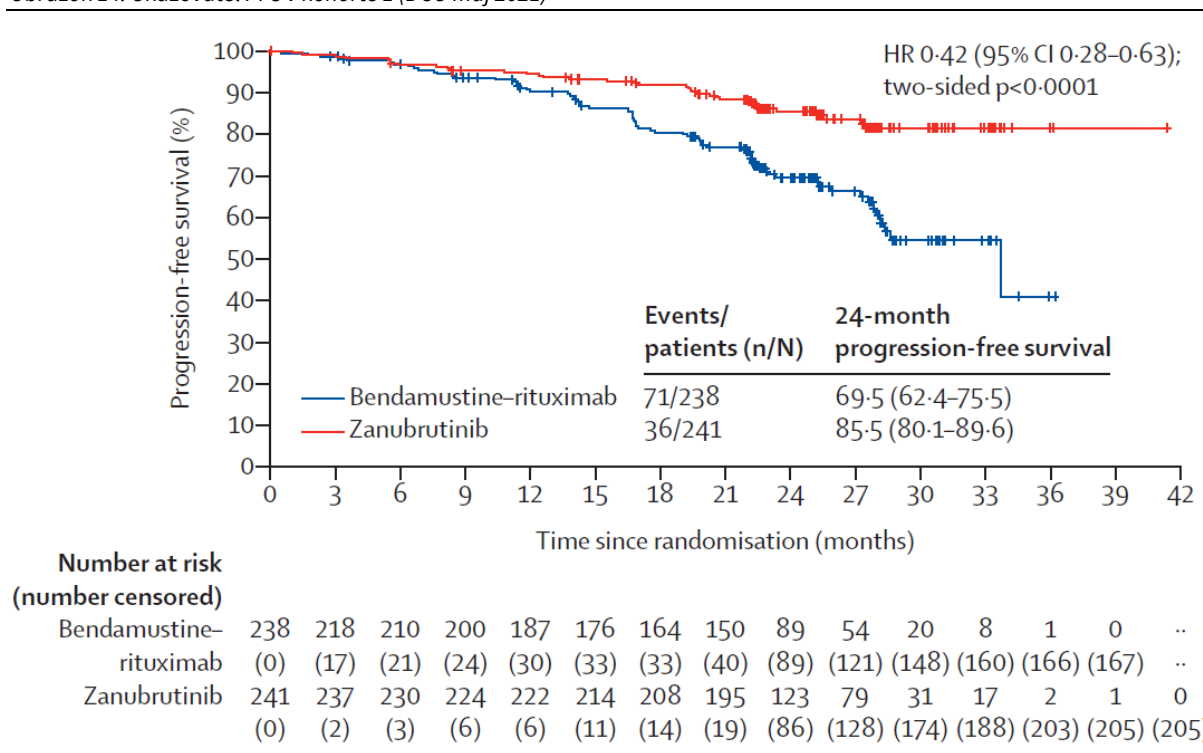
	PFS-IRC			PFS-INV	
	ZANU (n = 241)	BR (n = 238)		ZANU (n = 241)	BR (n = 238)
Dátum zberu dát	máj 2021			október 2022	
Medián PFS-IRC (95 % CI)* [mesiace]	ND (ND - ND) [1, 40]	33,7 (28,1 - ND) [1]	ND (28,1 - ND) [40]	ND	42,2 (38,4 - 49,8)
Δ medián PFS-IRC [mesiace]	ND			ND	
PFS-IRC HR (95 % CI; p)	0,42 (0,28 - 0,63; p < 0,0001) [1, 40]			0,30 (0,21 - 0,43; p < 0,0001)	
Počet udalostí [n (%)]	36 (15) [1, 40]	71 (30) [1, 40]			
24-mesačné prežívanie bez progresie [%]	85,5 [1, 40]	69,5 [1, 40]		NR	NR
42-mesačné prežívanie bez progresie [%]	NR	NR	NR	82,4	50,0
	ORR				
	ZANU (n = 241)	BR (n = 238)		ZANU (n = 241)	BR (n = 238)
Dátum zberu dát	máj 2021			október 2022	
ORR [n (%)]	228 (94,6)	203 (85,3)			
OR ORR (95 % CI; p)	3,162 (1,608 - 6,220; 0,0006)				
Kompletná odpoveď [n (%)]	16 (7)	36 (15)			

*Rozdiel v mPFS pre BR, ktoré reportuje DR a Tam a kol., 2022 je spôsobený využitím rôznych štatistických metód (odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 1)

CI – konfidenčný interval, HR – pomer rizík, ND – nedosiahnutý, NR – nereportovaný, p – p-hodnota

Zdroj: [1, 40, 41, 49]

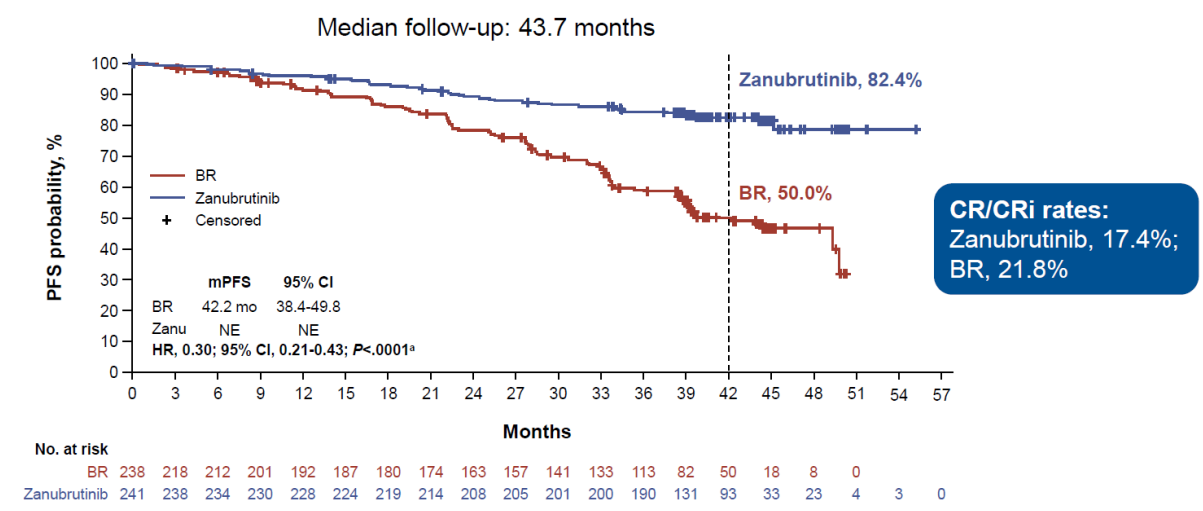
Obrázok 14: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO máj 2021)



Number at risk (number censored)	238	218	210	200	187	176	164	150	89	54	20	8	1	0	..
Bendamustine-rituximab	(0)	(17)	(21)	(24)	(30)	(33)	(33)	(40)	(89)	(121)	(148)	(160)	(166)	(167)	..
Zanubrutinib	241	237	230	224	222	214	208	195	123	79	31	17	2	1	0
	(0)	(2)	(3)	(6)	(6)	(11)	(14)	(19)	(86)	(128)	(174)	(188)	(203)	(205)	(205)

Zdroj: [40]

Obrázok 15: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO október 2022)



Zdroj: [41]

U kohorty 2 nebol mPFS dosiahnutý, s 42-mesačnou mierou PFS 79,4 % (DCO október 2022) [41, 49]. Po 24 mesiacoch (DCO máj 2021) bolo 88,9 % pacientov bez progresie ochorenia [1, 40]. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke (Tabuľka 16) a na obrázkoch (Obrázok 13, Obrázok 16).

Pri DCO v máji 2021 bola ORR-IRC na úrovni 90 % (99/110 pacientov) a medián DOR nebol dosiahnutý [1, 40].

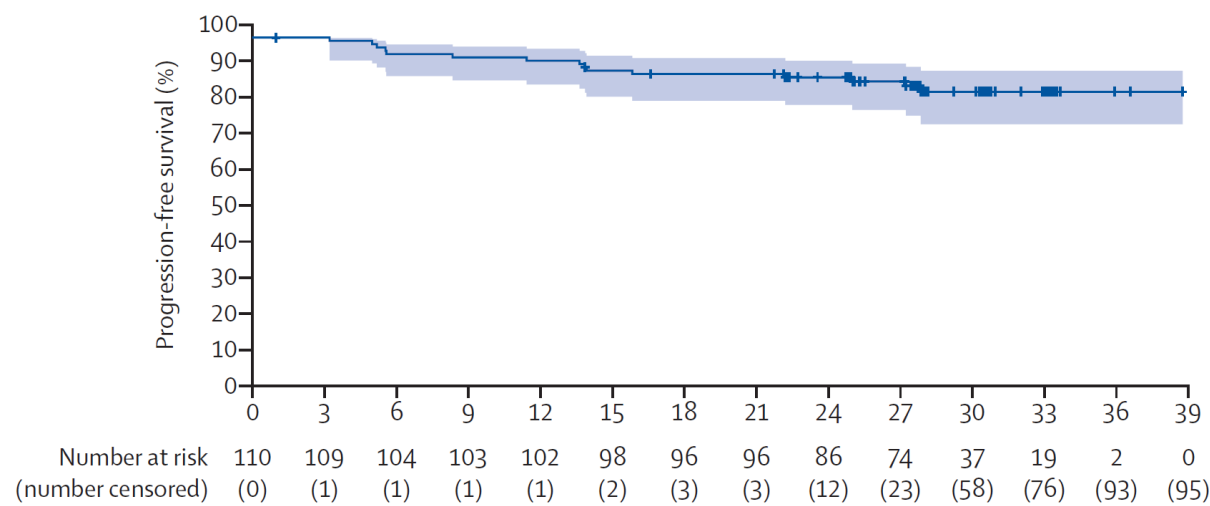
Tabuľka 16: Výsledky klinickej štúdie SEQUOIA pre kohortu 2 v ukazovateli morbidita – PFS

	PFS-IRC	PFS-INV
Dátum zberu dát	máj 2021	október 2022
Medián PFS (95 % CI) [mesiace]	ND	ND
24-mesačné prežívanie bez progresie [%]	88,9	NR
42-mesačné prežívanie bez progresie [%]	NR	79,4

CI – konfidenčný interval, ND – nedosiahnutý, NR - nereportovaný

Zdroj: [1, 40, 41, 49]

Obrázok 16: Ukazovateľ PFS v kohorte 2 (DCO máj 2021)



Zdroj: [40]

Kvalita života (D0012, D0013) [50]

Podľa EQ-5D-5L bolo celkové zlepšenie zdravotného stavu reportované v oboch ramenách približne rovnaké. Pri oboch zberoch dosiahli pacienti v ramene ZANU lepšie číselné skóre (vyššie skóre vyjadruje lepšiu kvalitu života; Tabuľka 17).

Tabuľka 17: Výsledky EQ-5D-5L

Zber dát	ZANU [priemerné skóre (SD)]	BR [priemerné skóre (SD)]
Začiatok štúdie	74,2 (18,2)	72,0 (19,4)
12. týždeň	78,6 (15,9)	74,5 (17,6)
24. týždeň	79,5 (16,6)	76,3 (16,9)

Zdroj: [50]

Podľa QLQ-C30 pacienti randomizovaní do ZANU ramena reportovali lepšiu kvalitu života ako pacienti, ktorí boli liečení BR. Liečba ZANU dokázala zlepšiť východiskovú kvalitu života pacientov pozorovanú na začiatku štúdie aj toto zlepšenie zachovať po 12 aj 24 týždňoch s výnimkou bolesti, kedy bol po 24 týždňoch zaznamenaný pokles oproti 12. týždňu (Tabuľka 18). Porovnanie jednotlivých ukazovateľov medzi ramenami bolo reportované ako rozdiel v priemerných zmenách najmenších štvorcov (z angl. least-squares, LS) oproti východiskovým hodnotám nameraným na začiatku štúdie. V tabuľke nižšie (Tabuľka 18) sú zosumarizované zmeny vo vybraných aspektoch kvality života [50].

Tabuľka 18: Zmeny vo východiskových hodnotách aspektov kvality života meraných cez QLQ-C30 v 12. a 24. týždni

Hodnotený ukazovateľ	ZANU		BR		ZANU vs. BR [Δ priemer LS; p]*	
	12. týždeň	24. týždeň	12. týždeň	24. týždeň	12. týždeň	24. týždeň
Celkový zdravotný stav/kvalita života**	2,9 (-0,2 - 6,1)	4,8 (1,6 - 8,0)	2,2 (-1,2 - 5,6)	-0,2 (-3,6 - 3,3)	0,7; 0,7302	4,9; 0,0169
<i>Funkčné skóre [priemer LS (95 % CI)]**</i>						
Emočné fungovanie	5,1 (2,3 - 7,9)	5,2 (2,4 - 8,0)	4,7 (1,8 - 7,7)	3,9 (0,6 - 6,9)	0,3; 0,8451	1,3; 0,4576
Fyzické fungovanie	1,9 (-0,5 - 4,2)	3,5 (1,1 - 5,9)	0,9 (-1,6 - 3,4)	-0,3 (-2,8 - 2,2)	1,0; 0,5082	3,8; 0,0121
<i>Symptómy [priemer LS (95 % CI)]***</i>						
Strata chuti do jedla	-5,3 (-9,3 - 1,3)	-6,4 (-10,4 - 2,4)	0,8 (-3,5 - 5,0)	2,5 (-1,8 - 6,7)	-6,1; 0,0173	-8,9; 0,0006
Hnačka	-1,3 (-4,2 - 1,7)	-1,4 (-4,4 - 1,6)	0,5 (-2,7 - 3,6)	4,8 (1,7 - 8,0)	-1,7; 0,3616	-6,2; 0,0012
Únava	-6,2 (-9,7 - -2,1)	-7,8 (-11,3 - -4,2)	-2,5 (-6,2 - 1,2)	-3,3 (-7,0 - 0,4)	-3,7; 0,0970	-4,5; 0,0470
Zvracanie	-1,7 (-3,8 - 0,3)	-2,3 (-4,4 - 0,2)	2,1 (-0,1 - 4,3)	1,9 (-0,3 - 4,1)	-3,9; 0,0035	-4,2; 0,0015
Boleť	2,8 (-0,8 - 6,5)	0,7 (-3,0 - 4,4)	-1,9 (-5,8 - 2,0)	0,3 (-3,6 - 4,2)	4,7; 0,0465	0,4; 0,8667

*štatisticky významná zmena je označená tučným písmom; **plusová hodnota LS znamená zlepšenie kvality života;

***plusová hodnota LS znamená pokles v kvalite života

Zdroj: [50]

Výsledky merania kvality života pacientov z kohorty 2 DR vo FER neuvádza, NIHO zároveň neidentifikovalo publikáciu reportujúcu kvalitu života týchto pacientov.

4.2.4. Výsledky nepriamych porovnaní

Mortalita (D0001)

ZANU nepreukázal klinický prínos voči žiadnemu z komparátorov, pretože konfidénčné intervaly sú [redacted] a výsledok [redacted] štatisticky signifikantný. V MAIC analýzach preukázala liečba ZANU v ukazovateli OS numericky [redacted] výsledky oproti liečbe IBR aj OBI + VEN, no na základe štatisticky [redacted] výsledkov (Tabuľka 19) a to bez ohľadu na zohľadnenie vplyvu pandémie COVID-19. V porovnaní ZANU s AKA boli výsledky modelu 1 a 2 pri zohľadnení COVID-19 [redacted], [redacted] identifikovaná štatistická signifikancia. Výsledky sú spojené so značnou neistotou vzhľadom na nezrelosť vstupujúcich ZANU dát.

Tabuľka 19: Výsledky neukotvených MAIC analýz ZANU voči komparátorom v ukazovateli OS

Model	ZANU vs. AKA [HR (95% CI; p-hodnota)]	
	Zohľadnenie COVID-19	Bez zohľadnenia COVID-19
Naivné porovnanie (ITT = 352)	■	■
Model 1 (ESS = ■)	■	■
Model 2 (ESS = ■)	■	■
Model	ZANU vs. IBR [HR (95% CI; p-hodnota)]	
	Zohľadnenie COVID-19	Bez zohľadnenia COVID-19
Naivné porovnanie (ITT = 352)	■	■
Model 1 (ESS = ■)	■	■
Model 2 (ESS = ■)	■	■
Model 3 (ESS = ■)	■	■
Model	ZANU vs. VEN+OBI [HR (95% CI; p-hodnota)]	
	Zohľadnenie COVID-19	Bez zohľadnenia COVID-19
Naivné porovnanie (ITT = 352)	■	■
Model 1 (ESS = ■)	■	■
Model 2 (ESS = ■)	■	■

CI – konfidenčný interval, HR – pomer rizík Zdroj: [43 (vs. AKA str. 48, 51; vs. IBR str. 96, 100; vs. VEN+OBI str. 73, 76)]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Bez ohľadu na zohľadnenie celosvetovej pandémie COVID-19 bola na základe výsledkov MAIC porovnaní liečba ZANU v ukazovateli PFS ■ oproti všetkým porovnávaným liečbam (AKA, IBR, VEN+OBI) a to pri použití ■. ZANU nepreukázal klinický prínos voči žiadnemu z komparátorov, pretože konfidenčné intervaly sú ■ a výsledok ■ štatisticky signifikantný (Tabuľka 20) [43].

Tabuľka 20: Výsledky neukotvených MAIC analýz ZANU voči komparátorom v ukazovateli PFS-INV

Model	ZANU vs. AKA [HR (95% CI; p-hodnota)]	
	Zohľadnenie COVID-19	Bez zohľadnenia COVID-19
Naivné porovnanie (ITT = 352)	■	■
Model 1 (ESS = ■)	■	■
Model 2 (ESS = ■)	■	■
Model	ZANU vs. IBR [HR (95% CI; p-hodnota)]	
	Zohľadnenie COVID-19	Bez zohľadnenia COVID-19
Naivné porovnanie (ITT = 352)	■	■
Model 1 (ESS = ■)	■	■
Model 2 (ESS = ■)	■	■
Model 3 (ESS = ■)	■	■
Model	ZANU vs. VEN+OBI [HR (95% CI; p-hodnota)]	
	Zohľadnenie COVID-19	Bez zohľadnenia COVID-19
Naivné porovnanie (ITT = 352)	■	■
Model 1 (ESS = ■)	■	■
Model 2 (ESS = ■)	■	■

CI – konfidenčný interval, HR – pomer rizík Zdroj: [43 (vs. AKA str. 42, 45; vs. IBR str. 88, 92; vs. VEN+OBI str. 68, 70)]

Ukazovatele ORR a DOR neboli v uvedených nepriamych porovnaníach hodnotené. DR zároveň nepredložil iné porovnaní v týchto ukazovateľoch.

Kvalita života

Kvalita života nebola v uvedených nepriamych porovnaníach hodnotená. DR zároveň nepredložil iné porovnaní kvality života.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí (z angl. severe adverse events, SAE):

- SAE
- Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:

- AE
- Nežiaduce udalosti stupňa 1, 2.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí po ukončení liečby (z angl. posttreatment AE) [37 (str. 99)], ktoré sú predmetom záujmu (z angl. adverse events of interest, AEI):

- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu AEI súvisiacich s liečbou (z angl. treatment-emergent; TE) [37 (str. 99)]:

- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

AEI boli vybrané na základe známeho toxikologického profilu BTKi [51].

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu kvôli AE.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie a nepriame porovnania

Bezpečnosť ZANU v porovnaní s BR bola hodnotená na základe klinickej štúdie SEQUOIA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (467 pacientov z kohorty 1 = 240 pacientov liečených ZANU + 227 pacientov liečených BR a 111 pacientov z kohorty 2).

Komparatívna bezpečnosť ZANU voči ďalším BTKi (AKA, IBR) je reportovaná v aktualizovanom MAIC reporte doplnenom DR v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1. Do porovnania bezpečnosti ZANU voči AKA vstupujú dáta z 44,1-mesačného sledovania zo SEQUOIA (DCO október 2022) a 45,7-mesačné dáta zo štúdie ELEVATE-TN. Do porovnania bezpečnosti medzi ZANU a IBR vstupujú dáta zo štúdie SEQUOIA (medián sledovania 27 mesiacov, DCO máj 2021) a zo štúdie ALLIANCE (medián sledovania 32 mesiacov). DR doplnil aj nepriame porovnanie účinnosti ZANU (štúdia SEQUOIA) vs. IBR (RESONATE-2), no vzhľadom na to, že populácia v RESONATE-2 nespĺňa navrhované indikačné obmedzenie (exklúznym kritériom bola prítomnosť del 17p) [52], nereportujeme ju. Porovnanie bezpečnosti liečby ZANU a VEN+OBI nebolo hodnotené [43].

4.3.3. Výsledky zo štúdie SEQUOIA

Bezpečnosť (C0008)

Komparatívna bezpečnosť ZANU bola v štúdiu hodnotená iba voči BR (kohorta 1). V jednoramennej kohorte 2 štúdie SEQUOIA bola bezpečnosť ZANU hodnotená tiež. Ku októbru 2022 bolo na liečbe ZANU celkovo 180 (74,7 %) pacientov s CLL bez prítomnej delécie 17p a 78 (70,3 %) pacientov s deléciou 17p [41, 49]. Z dôvodu nežiaducich udalostí ukončilo liečbu 14,9 % pacientov bez del 17p a 13,5 % pacientov s del 17p). Kvôli progresii ochorenia ukončilo liečbu 5,8 % pacientov bez del 17p a 13,5 % pacientov s del 17p [49]. V ramene BR dokončilo liečbu (tzn. absolvovalo plných 6 cyklov liečby) 188 pacientov (79,0 %) [41]. Výskyt nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa a 3. a vyššieho stupňa zo štúdie SEQUOIA je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 17).

ZANU bol v porovnaní s BR v štúdiu SEQUOIA u pacientov v kohorte 1 spájaný s vyšším výskytom krvácania a infekcií akéhokoľvek stupňa závažnosti (48,8 % vs. 12,3 % a 72,9 % vs. 62,6 %). Najčastejšou nežiaducou udalosťou 3. a vyššieho stupňa boli u pacientov užívajúcich ZANU infekcie (23,8 %), neutropénia (12,5 %), hypertenzia (9,2 %) a výskyt iných malignít (9,2 %). V ramene BR to boli neutropénia (51,1 %), infekcie (22,0 %) a trombocytopénia (7,9 %).

V kohorte 2 boli u pacientov užívajúcich ZANU najčastejšie hlásené infekcie a to v 80,2 % prípadov. U 27 % pacientov a u 16,2 % pacientov boli hlásené infekcie a neutropénia \geq 3. stupňa. Ďalšími často hlásenými nežiaducimi bez ohľadu na stupeň závažnosti boli krvácanie (57,7 %), prítomnosť iných malignít (24,3 %), bolesti kĺbov (23,4 %), hnačka (19,8 %) a neutropénia (18,9 %).

Obrázok 17: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii SEQUOIA

	Patients without del(17p)				Patients with del(17p)	
	Arm A: zanubrutinib (n=240) ^a		Arm B: BR (n=227) ^b		Arm C: zanubrutinib (n=111)	
AEIs, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Infections	175 (72.9)	57 (23.8)	142 (62.6)	50 (22.0)	89 (80.2)	30 (27.0)
Bleeding	117 (48.8)	14 (5.8)	28 (12.3)	4 (1.8)	64 (57.7)	6 (5.4)
Other malignancies	45 (18.8)	22 (9.2)	28 (12.3)	11 (4.8)	27 (24.3)	8 (7.2)
Hypertension	42 (17.5)	22 (9.2)	31 (13.7)	15 (6.6)	15 (13.5)	7 (6.3)
Diarrhea	41 (17.1)	4 (1.7)	32 (14.1)	5 (2.2)	22 (19.8)	1 (0.9)
Neutropenia	40 (16.7)	30 (12.5)	129 (56.8)	116 (51.1)	21 (18.9)	18 (16.2)
Arthralgia	37 (15.4)	2 (0.8)	23 (10.1)	1 (0.4)	26 (23.4)	1 (0.9)
Anemia	17 (7.1)	1 (0.4)	47 (20.7)	5 (2.2)	7 (6.3)	0 (0)
Thrombocytopenia	15 (6.3)	5 (2.1)	41 (18.1)	18 (7.9)	9 (8.1)	2 (1.8)
Atrial fibrillation/flutter	12 (5.0)	3 (1.3)	6 (2.6)	3 (1.3)	7 (6.3)	5 (4.5)
Myalgia	9 (3.8)	0 (0)	4 (1.8)	0 (0)	8 (7.2)	1 (0.9)
Opportunistic infection	6 (2.5)	1 (0.4)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)

^apacienti, ktorí nedostali ZANU neboli do analýzy zahrnutí; ^bpacienti, ktorí nedostali BR neboli do analýzy zahrnutí

Zdroj: [41]

Ku máju 2021 nastala smrť ako následok nežiaducich udalostí u 11 (z 240) pacientov z kohorty 1 liečených ZANU a u 12 (z 227) pacientov liečených BR. U pacientov v ZANU ramene najčastejšie išlo o úmrtie kvôli infekcii COVID-19 (5 z 11 pacientov), v BR ramene hnačka a pneumónia (po 2 pacientoch). Z kohorty 2 zomreli do dátumu zberu dát (máj 2021) v dôsledku progresie ochorenia 4 pacienti a dôsledkom nežiaducich udalostí 3 pacienti. Žiadny pacient z kohorty 2 nezomrel na COVID-19 [40].

4.3.4. Výsledky nepriamych porovnaní

Bezpečnosť (C0008)

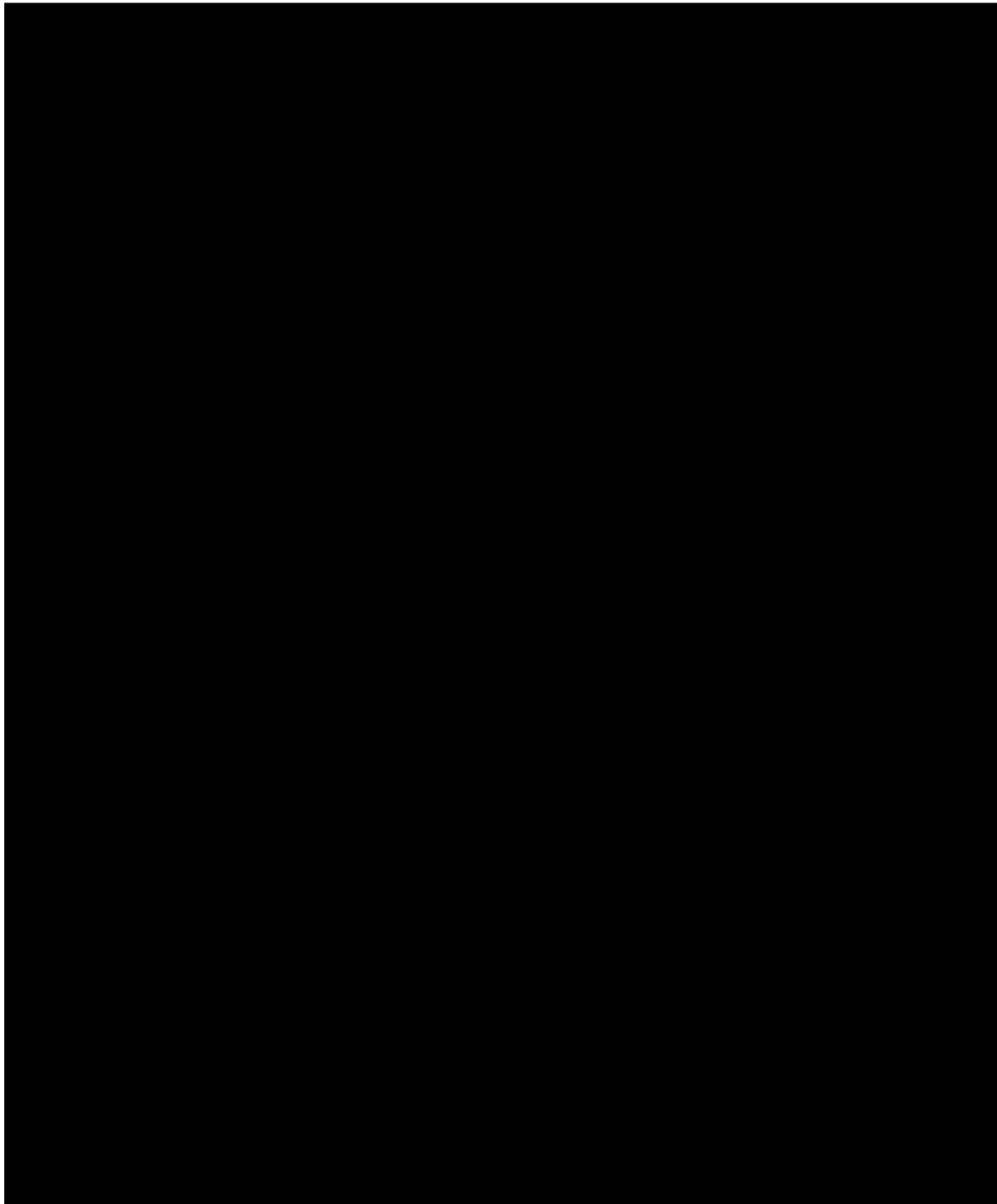
ZANU vs. AKA

V aktualizovanej MAIC analýze bola porovnávaná bezpečnosť liečby ZANU a AKA. Porovnávané boli nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa (Obrázok 18, Obrázok 19) a 3. a vyššieho stupňa (Obrázok 20, Obrázok 21), ktoré boli pozorované v klinickej štúdii AKA ELEVATE-TN s mediánom sledovania 45,7 mesiacov [43].

Nepriamym porovnaním výskytu AE akéhokoľvek stupňa bol identifikovaný štatisticky významne nižší výskyt bolesti hlavy, hnačky, kašľa a únavy (Obrázok 18). Štatisticky [redacted] šanca výskytu AEI akéhokoľvek stupňa ako krvácanie podľa modelu 1 (OR [redacted]) a štatisticky [redacted] riziko bolesti hlavy a hnačky (Obrázok 18).

U pacientov liečených ZANU bola štatisticky [redacted] šanca výskytu AEI 3. a vyššieho stupňa závažnosti (Obrázok 21) ako sú hypertenzia (model 1: OR [redacted]; model 2: OR [redacted]), infekcie (model 1: OR [redacted]; model 2: OR [redacted]) a výskyt iných malignít (model 1: OR [redacted]; model 2: OR [redacted]). Zníženie resp. zvýšenie šance výskytu ďalších porovnávaných nežiaducich udalostí (rozdelených podľa klinického záujmu a podľa stupňa závažnosti) bolo pre ZANU reportované [redacted] (Obrázok 18, Obrázok 19, Obrázok 20, Obrázok 21).

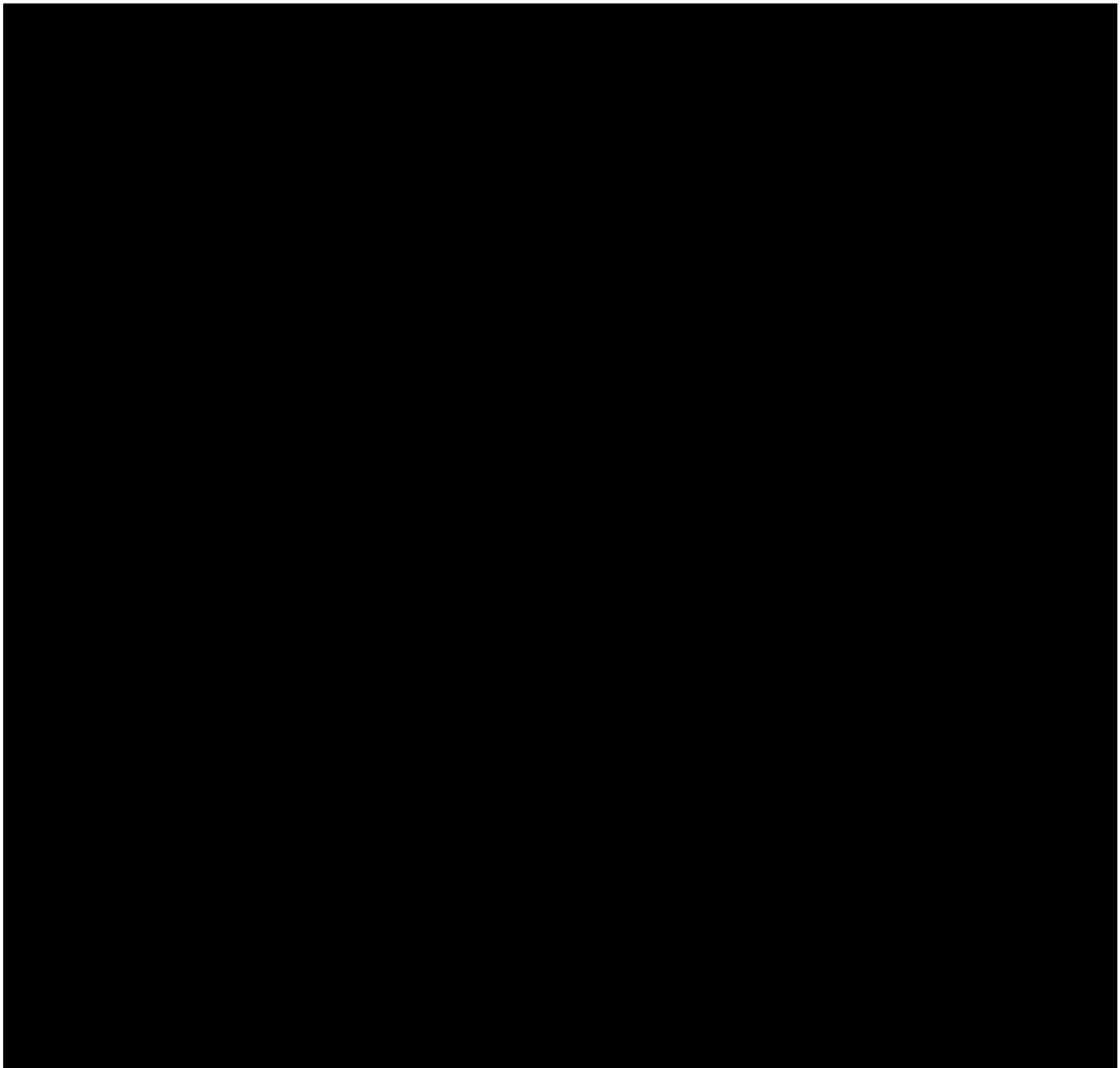
Obrázok 18: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa



OR < 1 favorizuje ZANU voči AKA, pretože hodnota OR < 1 značí, že je znížená šanca, že dôjde k udalosti
AE – nežiaduce udalosti, CI – konfidenčný interval, ESS – efektívna veľkosť populácie, OR – pomer šancí

Zdroj: [43 (str. 52, 53, 54)]

Obrázok 19: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – AEI akéhokoľvek stupňa

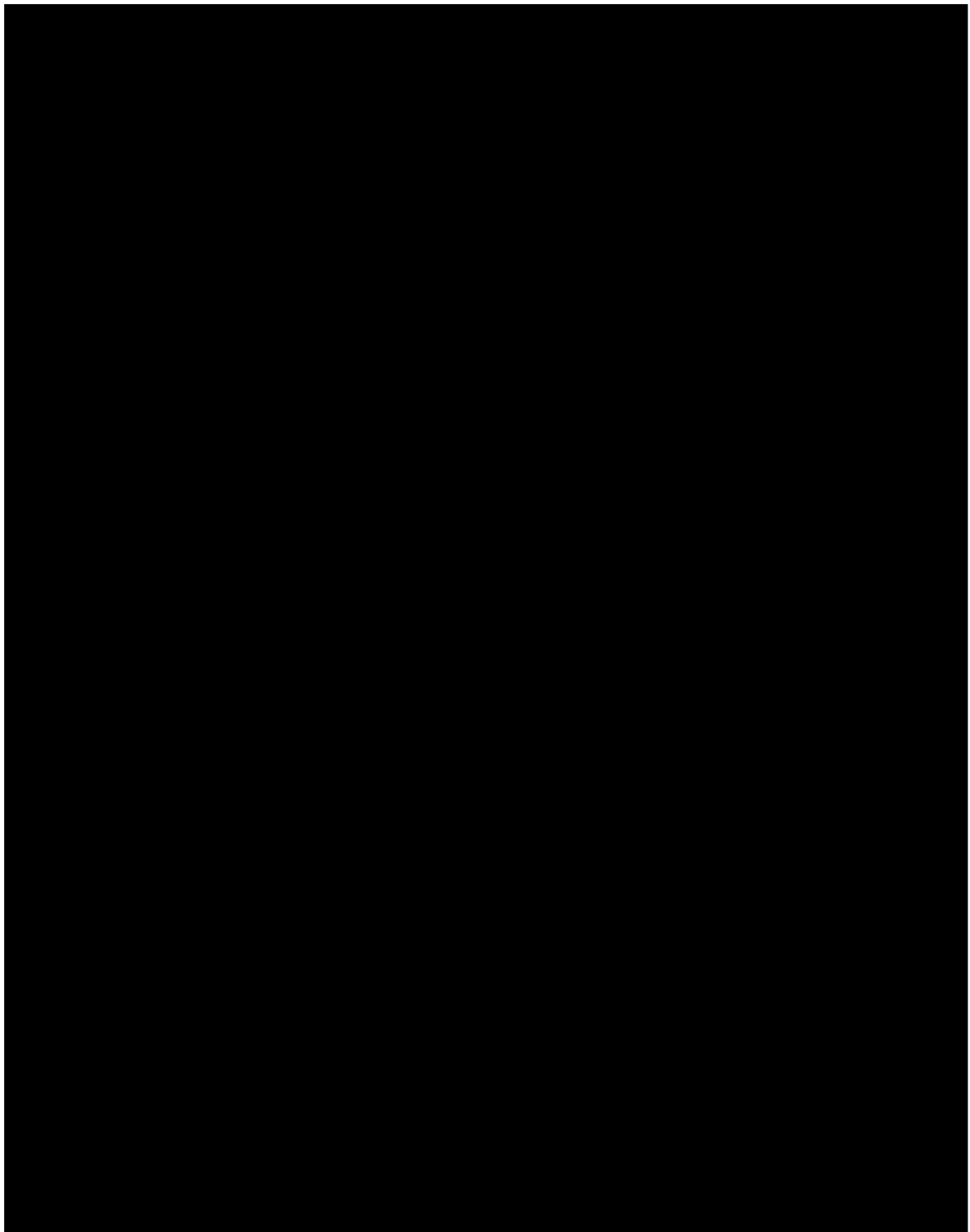


OR < 1 favorizuje ZANU voči AKA, pretože hodnota OR < 1 značí, že je znížená šanca, že dôjde k udalosti

CI – konfidenčný interval, ESS – efektívna veľkosť populácie, OR – pomer šancí

Zdroj: [43 (str. 52, 53, 54)]

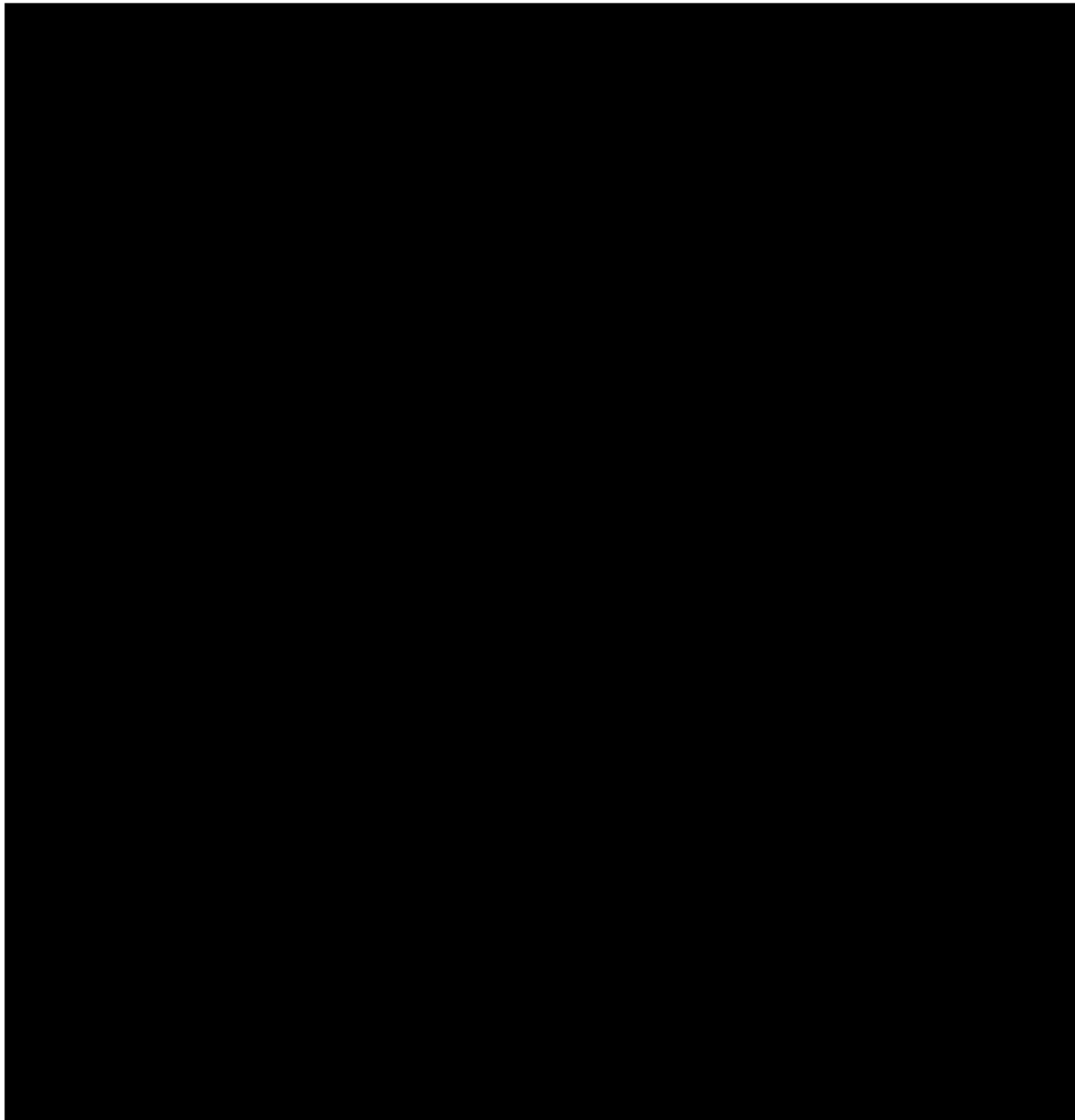
Obrázok 20: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – nežiaduce udalosti stupňa 3+



OR < 1 favorizuje ZANU voči AKA, pretože hodnota OR < 1 značí, že je znížená šanca, že dôjde k udalosti
AE – nežiaduce udalosti, CI – konfidenčný interval, ESS – efektívna veľkosť populácie, OR – pomer šancí

Zdroj: [43 (str. 55, 56, 57)]

Obrázok 21: Komparatívna bezpečnosť ZANU a AKA – vybrané AEI stupňa 3+



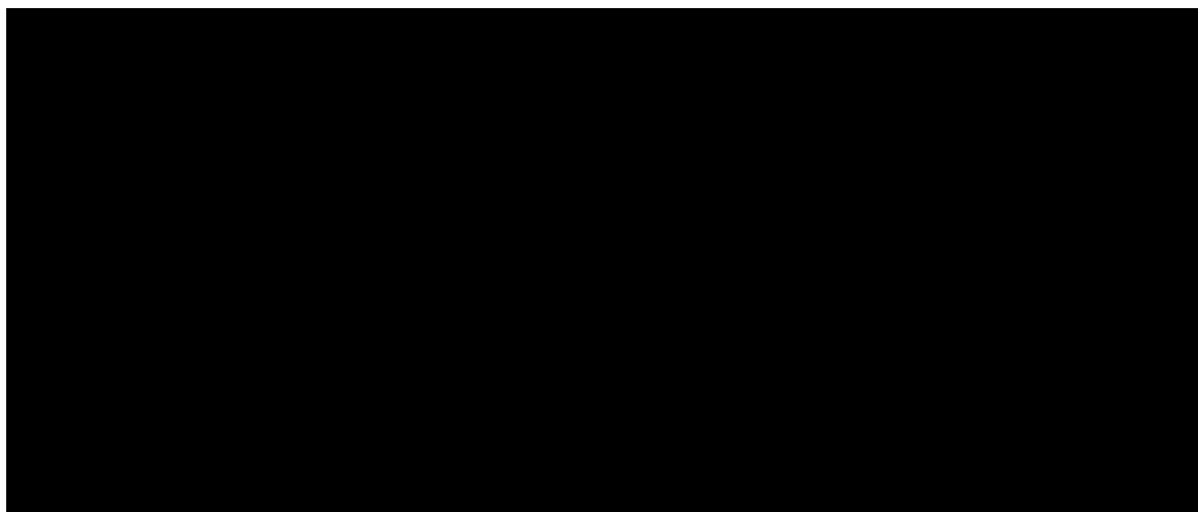
OR < 1 favorizuje ZANU voči AKA, pretože hodnota OR < 1 značí, že je znížená šanca, že dôjde k udalosti
CI – konfidenčný interval, ESS – efektívna veľkosť populácie, OR – pomer šancí

Zdroj: [43 (str. 55, 56, 57)]

ZANU vs. IBR

Pre komparatívnu analýzu bezpečnosti boli vybrané nežiaduce udalosti 3.+ stupňa reportované v klinickej štúdii ALLIANCE pri 32-mesačnom mediánovom sledovaní [43 (str. 136), 53]. Porovnanie nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa nebolo predmetom predloženej MAIC analýzy a DR nedodal iný dokument, v ktorom by bol porovnaný výskyt všetkých AE u pacientov liečených ZANU oproti IBR. Liečba ZANU voči IBR preukázala šance na výskyt anémie (OR [redacted]), hypertenzie (OR [redacted]) alebo fibrilácie predsiení (OR [redacted]). [redacted] šance výskytu ďalších porovnávaných nežiaducich udalostí bolo pre ZANU reportované [redacted] (Obrázok 22).

Obrázok 22: Komparatívna bezpečnosť ZANU a IBR – nežiaduce udalosti stupňa 3+



OR < 1 favorizuje ZANU voči IBR, pretože hodnota OR < 1 značí, že je znížená šanca, že dôjde k udalosti AE – nežiaduce udalosti, CI – konfidenčný interval, ESS – efektívna veľkosť populácie, OR – pomer šancí

Zdroj: [43 (str. 137)]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [17]

ZANU sa užíva perorálne vo forme kapsúl. Odporúčaná celková denná dávka ZANU je 320 mg. Denná dávka sa môže užívať jedenkrát denne (štyri 80 mg kapsuly) alebo sa môže rozdeliť na dve 160 mg dávky dvakrát denne (dve 80 mg kapsuly). V liečbe Brukinsou sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

U osobitých skupín pacientov (vo veku ≥ 65 rokov, s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pečene) sa nevyžaduje žiadna osobitná úprava dávky. Brukinsa môže zvýšiť riziko vzniku krvácania u pacientov užívajúcich antitrombocytovú alebo antikoagulačnú liečbu. Liečba môže a vyvolať fatálne a nefatálne infekcie alebo oportúnne infekcie. Syndróm nádorového rozpadu je zriedkavo hlásený najmä u pacientov, ktorí sa liečili na CLL.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Na základe dodaných MAIC analýz považujeme klinický prínos ZANU v porovnaní s AKA, IBR a VEN+OBI za porovnateľný. V štúdiu SEQUOIA ZANU preukázal prínos v PFS v porovnaní s kontrolnou liečbou (kohorta 1 režim BR).

Pri porovnaní 42-mesačných PFS a OS (ZANU) [41] s 48-mesačnými PFS a OS komparátorov (AKA, IBR, VEN+OBI) [44, 54, 59] bol pozorovaný podobný klinický prínos. Predpoklad o podobnom účinku ZANU a ostatných komparátorov podporuje aj skutočnosť, že v zahraničných odporúčaniach (NCCN) majú v 1. línii liečby CLL BTKi aj VEN+OBI podobné postavenie (pri IBR je však zohľadnená vyššia toxicita) [13].

Pri DCO v októbri 2022 nebol medián OS v oboch kohortách zo štúdie SEQUOIA (bez ohľadu na výber liečby) dosiahnutý. Dáta pre OS zo SEQUOIA sú veľmi nezrelé, ich použitie v nepriamych porovnaní je spojené so značnou neistotou, ktorú umocňuje skutočnosť, že podliehajú ďalším úpravám ako je váženie pre potreby porovnateľnosti populácií a ošetrovanie o vplyv COVID-19. Nepriamymi porovnaniami ZANU dosahuje v OS v porovnaní so všetkými komparátormi numericky [redacted] výsledky s konfidenčnými intervalmi [redacted] ktoré [redacted] spojené so štatistickou významnosťou a to bez ohľadu na očistenie dát o vplyv pandémie COVID-19. Výnimkou je porovnanie s AKA, kde boli pri zohľadnení COVID-19 získané [redacted] výsledky. Predpoklad o podobnom prínose ZANU a komparátorov pri zohľadnení vplyvu pandémie COVID-19 v ukazovateli mortality je spojený s [redacted] neistotou, vzhľadom na numericky [redacted] výsledky ZANU.

V štúdiu SEQUOIA nebol pri DCO v októbri 2022 v ramene ZANU dosiahnutý mPFS-INV, v ramene BR bol mPFS-INV 42,2 mesiacov s HR pre PFS-INV 0,30 (0,21 – 0,43), $p < 0,0001$. V kohorte 2 nebol mPFS-INV dosiahnutý tiež. Rovnako ako pri OS, ZANU dosiahol v MAIC analýzach pri porovnaní so všetkými komparátormi numericky [redacted] výsledky

v ukazovateli PFS a to [REDACTED]. Napríklad porovnaním s IBR bolo HR pre PFS-INV s využitím modelu 1 a so zohľadnením pandémie COVID-19 [REDACTED]. Predpoklad o podobnom prínose ZANU a komparátorov v ukazovateli PFS je spojený s [REDACTED] neistotou, vzhľadom na numericky [REDACTED] výsledky ZANU. V ukazovateli ORR dosiahol v kohorte 1 zo SEQUOIA pri zbere dát v októbri 2022 viac pacientov liečených ZANU odpoveď na liečbu ([REDACTED] %) ako v prípade pacientov v BR ramene ([REDACTED] %), OR pre ORR [REDACTED]. V kohorte 2 (DCO máj 2021) bola ORR-IRC na úrovni 90 % (99/110 pacientov). mDOR-IRC pri zbere dát v máji 2021 predstavovalo v ramene BR z kohorty 1 30,6 mesiacov; v kohorte 1 u pacientov liečených ZANU nebolo mDOR dosiahnuté. Rovnako sa mDOR nedosiahlo ani u pacientov v kohorte 2. Porovnanie ostatných ukazovateľov morbidity, ktoré boli reportované v SEQUOIA neboli predmetom ani jednej MAIC analýzy.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti zo štúdie SEQUOIA pre kohortu 1 ZANU bol v porovnaní s BR v štúdiu SEQUOIA (DCO október 2022) u pacientov v kohorte 1 spájaný s vyšším výskytom krvácania a infekcií akéhokoľvek stupňa závažnosti (48,8 % vs. 12,3 % a 72,9 % vs. 62,6 %). Bezpečnosť ZANU bola MAIC analýzami porovnávaná iba s ostatnými BTKi – AKA a IBR. Mediánové sledovanie štúdií SEQUOIA (ZANU) a ELEVATE-TN (AKA) je približne rovnaké, preto nie je komparatívna bezpečnosť skreslená rôznou dobou pozorovania pacientov. V porovnaní s AKA bola u pacientov liečených ZANU [REDACTED] šanca výskytu krvácania (OR [REDACTED]) akéhokoľvek stupňa a nežiaducich udalostí 3. a vyššieho stupňa ako sú hypertenzia, infekcie a výskyt iných malignít a [REDACTED] riziko výskytu bolesti hlavy a hnačky. Oproti IBR ZANU [REDACTED] v bezpečnostnom profile, pretože sa dosiahlo štatisticky [REDACTED] šance na výskyt anémie (OR [REDACTED]), hypertenzie (OR [REDACTED]) alebo fibrilácie predsiení (OR [REDACTED]) 3. a vyššieho stupňa. Mediánové sledovanie pacientov liečených IBR je dlhšie ako pacientov liečených ZANU, čo môže skresľovať bezpečnosť liečby v [REDACTED] ZANU.

Kvalita života bola meraná u pacientov zapojených do štúdie SEQUOIA, no nebola predmetom nepriamych porovnaní. Kvalita života pacientov z kohorty 1 liečených ZANU sa na základe výsledkov dotazníka EQ-5D-5L zdá byť najmenej rovnaká, ako u pacientov liečených v kohorte 1 režimom BR a podľa QLQ-C30 pacienti randomizovaní do ZANU ramena reportovali lepšiu kvalitu života ako pacienti, ktorí boli liečení BR.

Kvalita klinického dôkazu zo štúdie SEQUOIA je podľa NIHO limitovaná. Vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie neboli preukázané prínosy u pacientov vo veku 18 – 65 rokov s CLL bez komorbidít a s nepriaznivou genetikou (*TP53* mutácia, 17p delécia). Zároveň boli do štúdie zaradení iba pacienti s ECOG skóre 0 – 2 [40]. Táto populácia následne vstupuje aj do nepriamych porovnaní. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti u spomenutej populácie odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia. Problémom internej validity vyvolávajúci neistotu je jednoramenný dizajn kohorty 2 (pacienti liečení iba ZANU) zo štúdie SEQUOIA.

Výsledky použitých MAIC analýz ZANU s komparátormi sú spojené s neistotou. Podľa všetkých prezentovaných modelov v MAIC analýzach došlo k redukcii ESS pre ZANU, čo poukazuje na vzájomnú rozdielnosť populácií v zahrnutých klinických štúdiách. Zároveň, limitáciou všetkých neukotvených MAIC analýz je predpoklad o využití všetkých relevantných prognostických faktorov v modeloch, čo je podľa metodologických dokumentov NICE o nepriamych porovnaníach nemožné [55]. Zohľadnenie vplyvu COVID-19 považujeme za akceptovateľné.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia SEQUOIA

Pri hodnotení internej validity multicentrickej otvorenej klinickej štúdie fázy 3, SEQUOIA, sme sa opierali o predbežné hodnotenie NICE [39] a o hodnotenie CADTH [56 (str. 20, 21)]. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Randomizácia** – randomizácia je považovaná za úspešnú, nakoľko neboli identifikované rozdiely vo východiskových charakteristikách pacientov [39 (str. 469), 56 (str. 20)].
- **Otvorený dizajn štúdie** – otvorený dizajn štúdie je akceptovateľný; vzhľadom na rozdiely v dávkovacích schémach je zabezpečenie zaslepenia pacientov a lekárov náročné. Podľa CADTH otvorený dizajn štúdie môže ovplyvniť hlásenie nežiaducich udalostí a kvality života. Ukazovatele účinnosti (PFS, DOR, ORR) boli hodnotené IRC, čo znižuje riziko skreslenia asociované s otvoreným charakterom štúdie [56 (str. 20)]. DR v anglickom podaní pre NICE uvádza, že pre minimalizáciu rizika skreslenia bola centrálna hodnotiacia komisia zaslepená [39 (str. 463)].

- **Jednoramenný dizajn kohorty 2** – jednoramenný dizajn kohorty 2 je akceptovateľný; odpoveď na liečbu chemoimunoterapiou (napríklad aj BR) u pacientov s prítomnou deléciou 17p je slabá. Preto sa u týchto pacientov neodporúča [13, 56 (str. 20)].
- **Rozdiel v analyzovaných datasetoch** – analýza ukazovateľov v kohorte 1 bola vykonaná v ITT populácii, zatiaľ čo v kohorte 2 bol analyzovaný *per protocol* dataset. Túto skutočnosť považujeme za akceptovateľnú. Výsledky plánovanej analýzy senzitivity pre PFS-IRC (v protokole štúdie), ktorá zahŕňala aj analýzu populácie *per protocol*, boli predložené DR v anglickom podaní pre NICE. DR uviedol, že medzi výsledkami primárnej analýzy v ITT populácii a výsledkami analýzy senzitivity neboli identifikované štatisticky významné rozdiely, výsledky [39 (str. 66, 472)].
- **Nezrelosť dát** – mOS nebol u pacientov liečených ZANU aj BR z oboch kohort dosiahnutý. K DCO v októbri 2022 došlo v kohorte 1 k udalosti u 10,8 % pacientov liečených ZANU a u 11,3 % pacientov liečených režimom BR (Tabuľka 13). Pri PFS nebol medián dosiahnutý podľa publikácie Tam a kol., 2022 [40]. Pri DCO v máji 2021 celkovo u 15 % pacientov na ZANU a u 30 % pacientov na BR došlo k udalosti (Tabuľka 15). Štúdia stále prebieha, čo umožňuje neskorší zber dát.
- **Prítomnosť cross-overu** – do zberu dát v októbri 2022 prešlo celkovo 41 pacientov z BR ramena na liečbu zanubritinibom po potvrdení progresie ochorenia [41]; ošetrovanie o CO v analýze celkového prežívania nebolo vykonané, čo skresľuje výsledky v kontrolnom ramene.

Nepriame porovnania

MAIC ZANU vs. AKA

Pri hodnotení internej validity MAIC analýzy ZANU oproti AKA sme sa opierali o predbežné hodnotenie NICE [39] a limitácie MAIC analýzy identifikované jej autormi.

- Inklúzne a exklúzne kritériá oboch štúdií boli porovnateľné, rovnako aj definície sledovaných ukazovateľov [1 (MAIC report, str. 21), 43 (str. 22), 30, 42]. Podobnosť východiskových charakteristík patientskej populácie zaradenej do MAIC z oboch štúdií vyzdvihla aj pracovná skupina v NICE participujúca na hodnotení (z angl. evidence assessment group; EAG) [39 (str. 496)].
- Do ELEVATE-TN boli zaradení iba pacienti s CLL, do štúdie SEQUOIA aj pacienti s SLL [1, 30, 42]. Pre zachovanie homogenity populácií boli pacienti s SLL z datasetu vylúčení [43 (str. 36)].
- Medián dĺžky sledovania v SEQUOIA (44,12 mesiacov) bol v porovnaní s ELEVATE-TN (46,6 mesiacov) približne rovnaký [1 (MAIC report, str. 23, 24)].
- Nerovnováha (> 5 % proporcia pacientov) medzi populáciami sa preukázala vo viacerých prognostických faktoroch (napr. proporcia pacientov s mutáciou v *IGHV*, s deléciou 17p a/alebo mutáciou v *TP53*, s del 11q, či proporcia pacientov s diagnózou CLL/SLL). Väčšina faktorov bola identifikovaná pre všetkých alebo takmer všetkých pacientov zo štúdie SEQUOIA. Etnická príslušnosť nebola zaznamenaná alebo známa u ■ % pacientov a komplexný karyotyp chýbal u ■ % pacientov liečených ZANU. Faktory ako geriatrické CIRS skóre (CIRS-G) > 6, Rai skóre a CLL-IPI neboli sledované v štúdii SEQUOIA, no boli známe u pacientov z ELEVATE-TN [43 (str. 23)]. Rai skóre a CLL-IPI boli zo štúdie SEQUOIA derivované *post-hoc* [43 (str. 23, 36)]. CIRS-G nebolo u pacientov zo SEQUOIA stanovené, preto nemohol byť tento faktor zahrnutý do MAIC [43 (str. 23)].
- Váhy upravujúce IPD sa môžu vypočítať iba pre pacientov bez chýbajúcich údajov. Vzhľadom na vysoký podiel pacientov s chýbajúcim údajom o komplexnom karyotype nebolo prispôbenie IPD zahrnuté ani v jednom z modelov, pretože zahrnutie tohto faktora by viedlo k drastickému zníženiu ESS [1 (MAIC report, str. 23, 36)]. EAG súhlasí s odôvodnením DR pre nezahrnutie tohto faktora do MAIC analýzy (ktorá porovnávala dáta s kratšou mediánovou sledovacou dobou) a postup akceptuje, no preferovala by, keby DR preskúmal vplyv zahrnutie komplexného karyotypu v analýze senzitivity [39 (str. 498)].
- Na optimalizáciu ESS pre ZANU boli v MAIC analýze zrealizované 2 porovnávacie modely, ktoré sa líšili množstvom použitých faktorov. V oboch prípadoch došlo k redukcii ESS oproti vstupnej populácii pacientov na ZANU a to o ■ % (model 1) a o ■ % (model 2).
- Vzhľadom na to, že klinická štúdia SEQUOIA (prebieha od 10/2017) bola postihnutá pandemiou COVID-19 viac ako ELEVATE-TN (prebieha od 06/2015), úpravu o vplyv pandémie COVID-19 považujeme za akceptovateľnú.

MAIC ZANU vs. IBR

Pri hodnotení internej validity MAIC analýzy ZANU oproti AKA sme sa opierali o predbežné hodnotenie NICE [39] a limitácie MAIC analýzy identifikované jej autormi.

- Do štúdie ALLIANCE boli zaradení pacienti vo veku ≥ 65 rokov [45], do štúdie SEQUOIA mohli byť zaradení aj mladší pacienti, ktorí však mali aspoň 1 komorbiditu [30]. Zároveň sa v inklúzych kritériách ALLIANCE

nespomína nevhodnosť na liečbu fludarabínom v plnej dávke. Z popisu sledovaného ukazovateľa PFS nie je jasné, či bola progresia hodnotená nezávislou komisiou alebo hodnotiacim lekárom [43 (str. 25), 45].

- Do ALLIANCE boli zaradení iba pacienti s CLL, do štúdie SEQUOIA aj pacienti s SLL [1, 30, 45]. Pre zachovanie homogenity populácií boli pacienti s SLL z datasetu vylúčení [43 (str. 80)].
- Medián dĺžky sledovania v SEQUOIA (44,12 mesiacov) porovnateľný s najnovším sledovaním v ALLIANCE (38 mesiacov) [43 (str. 24)].
- Nerovnováha (> 5 % proporcia pacientov) medzi populáciami sa preukázala vo viacerých prognostických faktoroch (napr. nemutovaný *IGHV*, mutácie v *TP53*, ECOG skóre, či diagnóza CLL/SLL). Väčšina faktorov bola identifikovaná pre všetkých alebo takmer všetkých pacientov (menej ako 5 % chýbajúcich údajov) zo štúdie SEQUOIA. Komplexný karyotyp chýbal u ■ % pacientov liečených ZANU [43 (str. 24, 25)]. Rai skóre nebolo sledované v štúdiu SEQUOIA, no boli známe u pacientov z ALLIANCE [43 (str. 25)]. Rai skóre bolo zo štúdie SEQUOIA derivované *post-hoc* [43 (str. 80)]. Metylačný status *ZAP-70* génu nebol v štúdiu SEQUOIA na rozdiel od ALLIANCE sledovaný. V ALLIANCE sa na rozdiel od SEQUOIA nesledovala veľkosť tumorovej masy, prítomnosť akejkoľvek cytopénie ani geografický región pacientov. Preto nemohli byť tieto faktory zahrnuté do MAIC [43 (str. 25)].
- V ALLIANCE bola pacientom meraná hodnota β_2 -mikroglobulínu, pričom prahové hodnoty použité na rozlíšenie medzi zvýšenými a normálnymi hodnotami neboli špecifikované [43 (str. 25)]. V modeli 2 bola pre potreby porovnania arbitrárne zvolená hranica ■ mg/ml, ktorá je ale spojená s neistotou [43 (str. 80)]. V klinickej štúdiu SEQUOIA sa za zvýšenú hodnotu považovala hodnota vyššia ako 3,5 mg/ml [39 (str. 51, 53)].
- Váhy upravujúce IPD sa môžu vypočítať iba pre pacientov bez chýbajúcich údajov. Vzhľadom na vysoký podiel pacientov s chýbajúcim údajom o komplexnom karyotype nebolo prispôbenie IPD zahrnuté ani v jednom z modelov, pretože zahrnutie tohto faktora by viedlo k drastickému zníženiu ESS [43 (str. 25)]. V súlade s MAIC ZANU oproti AKA akceptujeme nezahrnutie tohto faktora do nepriameho porovnania.
- Hodnotenie bezpečnosti môže byť skreslené v prospech ZANU kvôli kratšiemu sledovaniu (32 mesiacov pre IBR vs. 27 mesiacov pre ZANU) [43 (str. 137)].
- Na optimalizáciu ESS pre ZANU boli v MAIC analýze zrealizované 3 porovnávacie modely, ktoré sa líšili množstvom použitých faktorov. V oboch prípadoch došlo k redukcii ESS oproti vstupnej populácii pacientov na ZANU (ITT) a to o ■ % (model 1), o ■ % (model 2) a o ■ % (model 3).
- Vzhľadom na to, že klinická štúdia SEQUOIA (prebieha od 10/2017) bola postihnutá pandemiou COVID-19 viac ako ALLIANCE (prebieha od 12/2013), úpravu o vplyv pandémie COVID-19 považujeme za akceptovateľnú.

MAIC ZANU vs. VEN+OBI

Pri hodnotení internej validity MAIC analýzy ZANU oproti AKA sme sa opierali o hodnotenie NICE [58] a limitácie MAIC analýzy identifikované jej autormi.

- Do štúdie CLL14 mohli byť zaradení dospelí pacienti s komorbiditou (CIRS skóre > 6 alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min minimálne však 30 ml/min) [57], do štúdie SEQUOIA mohli byť zaradení pacienti vo veku \geq 65 rokov bez komorbidity [30 (protokol štúdie)].
- Do CLL14 boli zaradení iba pacienti s CLL, do štúdie SEQUOIA aj pacienti s SLL [30, 43 (str. 23), 47]. Pre zachovanie homogenity populácií boli pacienti s SLL z datasetu vylúčení [43 (str. 62)].
- Medián dĺžky sledovania v SEQUOIA bol v porovnaní s CLL14 približne polovičný (44,12 vs. 76,4 mesiacov) [43 (str. 22), 58 (str. 71)].
- Dĺžka liečby VEN+OBI bola podľa protokolu klinickej štúdie CLL14 fixná [43 (str. 24)], naopak ZANU sa podával v štúdiu SEQUOIA kontinuálne [30].
- Nerovnováha (> 5 % proporcia pacientov) medzi populáciami sa preukázala vo viacerých prognostických faktoroch (napr. mutácie v *TP53*, del 17p, či diagnóza CLL/SLL). Väčšina faktorov bola identifikovaná pre všetkých alebo takmer všetkých pacientov (menej ako 5 % chýbajúcich údajov) zo štúdie SEQUOIA. Komplexný karyotyp chýbal u ■ % pacientov liečených ZANU [43 (str. 24), 58 (str. 97)]. B symptómy, riziko syndrómu nádorového rozpadu (z angl. tumor lysis syndrome, TLS) a CLL-IPI neboli sledované v štúdiu SEQUOIA, no boli známe u pacientov z CLL14 [43 (str. 23, 24)]. CLL-IPI bolo zo štúdie SEQUOIA derivované *post-hoc*, pretože nebolo sledované [43 (str. 62)]. U CLL14 sa zas nesledovala veľkosť tumorovej masy, prítomnosť akejkoľvek cytopénie a geografický región pacientov [43 (str. 23, 24)].
- Najväčšia nerovnováha medzi pacientmi z oboch štúdií bola pozorovaná pre CIRS skóre > 6 (SEQUOIA – ■ % pacientov, CLL14 – 86,1 % pacientov). DR tento faktor vylúčil kvôli zachovaniu ESS [43 (str. 61), 58 (str. 71)], no

neuviedol hodnotu ESS, keby sa o CIRS > 6 upravovalo. Neupravenie ZANU populácie o CIRS > 6 môže nadhodnocovať efekt ZANU (čím vyššie CIRS skóre, tým je na tom pacient horšie) [58 (str. 73)].

- Vzhľadom na vysoký podiel pacientov s chýbajúcim údajom o komplexnom karyotype nebolo prispôbenie IPD zahrnuté ani v jednom z modelov, pretože zahrnutie tohto faktora by viedlo k drastickému zníženiu ESS [43 (str. 24)]. V súlade s predchádzajúcimi MAIC akceptujeme nezahrnutie tohto faktora do nepriameho porovnania.
- Na optimalizáciu ESS pre ZANU boli v MAIC analýze zrealizované 2 porovnávacíe modely, ktoré sa líšili množstvom použitých faktorov. V oboch prípadoch došlo k redukcii ESS oproti vstupnej populácii pacientov na ZANU (ITT) a to o ■■■ % (model 1) a o ■■■ % (model 2).
- Vzhľadom na to, že klinická štúdia SEQUOIA (prebieha od 10/2017) bola postihnutá pandémiou COVID-19 viac ako CLL14 (prebieha od 12/2014), úpravu o vplyv pandémie COVID-19 považujeme za akceptovateľnú.

Externá validita

Klinická štúdia SEQUOIA

Pri hodnotení externej validity multicentrickej otvorenej klinickej štúdie fázy 3, SEQUOIA, sme čiastočne prebrali predbežné hodnotenie NICE [39] a hodnotenie CADTH [56 (str. 20, 21)]. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Populácia v štúdiu je takmer v súlade s cieľovou populáciou podľa navrhovaného indikačného obmedzenia** – podľa inklúzy kritérií boli do štúdie zaradení dospelí pacienti, ktorí nie sú vhodní na liečbu chemoterapeutickým režimom FCR a následne boli stratifikovaní podľa prítomnosti delécie 17p [30, 40].
 - **Pacienti s CLL nevhodní na plné dávky fludarabínu** – do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí nie sú vhodní na plné dávky fludarabínu. Tí sú charakterizovaní ako pacienti starší ako 65 rokov alebo mladší ako 65 rokov s prítomnou komorbiditou. **Táto subpopulácia zo štúdie je v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením.**
 - **Pacienti s del 17p alebo mutáciou v TP53** – do štúdie boli zaradení pacienti s dysfunkciou p53 proteínu, ktorá je spôsobená priamo mutáciou v jeho géne alebo deléciou ramienka 17p. Títo pacienti nie sú vhodní na liečbu chemoimunoterapiou z dôvodu slabej odpovede. CADTH poukázal na skutočnosť, že pacienti s CLL, ktorí sú mladší ako 65 rokov a nemajú komorbiditu boli zo štúdie vynechaní [56 (str. 20, 21)], **čo nie je plne v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením v slovenskom kontexte**, podľa ktorého má byť Brukina určená na liečbu všetkých dospelých pacientov (bez ohľadu na vek pacienta alebo prítomné komorbidity) s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p.
 - **Stratifikácia podľa prítomnej delécie 17p** – v kohorte 1 boli liečení pacienti bez del 17p, no podľa patientskych charakteristík malo mutovaný TP53 dokopy 25 pacientov (po 6 % v oboch ramenách). V kohorte 2 malo mutáciu v TP53 47 pacientov (43 %) [40].
- **Vylúčenie pacientov s ECOG > 2** – do štúdie mohli byť zaradení pacienti s celkovým zdravotným stavom charakterizovaným ECOG skóre 0 a 2. V dôsledku exklúzy kritérií je možné, že časť pacientov, ktorí by dostávali liek v slovenskej praxi bude mať horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu.
- **Vylúčenie kohorty 1a** – do klinického skúšania účinnosti ZANU boli zaradení aj pacienti z Číny. DR ich do celkovej analýzy účinnosti a bezpečnosti v európskom kontexte nezahrnul, čo NIHO považuje za akceptovateľné. EAG pracovná skupina rovnako poukázala na túto skutočnosť. DR v anglickom podaní uviedol, že čínska populácia zo štúdie je všeobecne mladšia a disponuje odlišným mutačným profilom ako pacienti z Veľkej Británie. Klinický odborník pre EAG považoval nezahrnutie kohorty 1a za akceptovateľné [39 (str. 464)].
- **Žiadni pacienti zo Slovenska sa štúdiu nezúčastnili** – napriek multicentrickému dizajnu do štúdie neboli zaradení pacienti zo SR. V rámci Česka bolo do štúdie zapojených celkovo 5 fakultných nemocníc [30], údaje o počte českých pacientov nie sú dostupné.
- **Vylúčenie komorbidných pacientov** – skupina komorbidných pacientov (viac v podkapitole 4.2.2 v časti Inklúzne a exklúzne kritériá) nemohla byť do štúdie zaradená. Vzhľadom na to, že sa jedná najmä o pacientov v dôchodkovom veku, o ktorých sa predpokladá, že nejaké pridružené diagnózy mať budú, nemusí populácia zo štúdie plne zodpovedať pacientom liečeným v slovenskej klinickej praxi.

Nepriame porovnanie

MAIC ZANU vs. AKA

- Do štúdií SEQUOIA [30] aj ELEVATE-TN [42] boli zaradení neliečení dospelí pacienti starší ako 65 rokov alebo mladší, no s prítomnými komorbiditami. Pacienti s prítomnou deléciou 17p alebo mutáciou v *TP53* mladší ako 65 rokov a bez komorbidít, tak neboli do klinického skúšania zaradení. Populácia v štúdiách plne nezodpovedá navrhovanému indikačnému obmedzeniu DR, podľa ktorého by sa mala Brukinsa podávať všetkým pacientom s mutáciou v *TP53* alebo deléciou 17p.
- Do štúdií boli zaradení pacienti v dobrom výkonnostnom stave (0 – 2 podľa ECOG) s adekvátnymi orgánovými funkciami a bez histórie inej malignity [30, 42]. V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu zhoršeného zdravotného stavu menší efekt liečby ako bol pozorovaný v štúdiách.
- Štúdia ELEVATE-TN je globálnou multicentrickou štúdiou. Boli v nej zapojení pacienti z Ameriky, Európy (žiadny zo Slovenska alebo Českej republiky) aj Austrálie [42].
- Pacienti s diagnózou SLL boli z nepriameho porovnania vylúčení [43]. U tejto skupiny pacientov sa teda neporovnáva účinnosť a bezpečnosť ZANU v porovnaní s AKA, napriek tomu, že do štúdie SEQUOIA zaradení boli.

MAIC ZANU vs. IBR

- Štúdia ALLIANCE je multicentrickou štúdiou so zapojením pacientov z USA a Kanady. Inklúznym kritériom v ALLIANCE bol vek nad 65 rokov (vrátane) [45] bez ohľadu na mutačný status *TP53* a deléciu 17p [59]. Do SEQUOIA mohli byť zaradení aj mladší pacienti v prípade prítomnej komorbidity [30]. Pacienti mladší ako 65 rokov a bez komorbidít, tak neboli do klinického skúšania zaradení. Populácia v štúdiách plne nezodpovedá navrhovanému indikačnému obmedzeniu DR, podľa ktorého by sa mala Brukinsa podávať všetkým dospelým pacientom s mutáciou v *TP53* alebo deléciou 17p (bez ohľadu na vek a komorbidity).
- Do štúdií boli zaradení pacienti v dobrom výkonnostnom stave (0 – 2 podľa ECOG) s adekvátnymi orgánovými funkciami [30, 45]. V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu zhoršeného zdravotného stavu menší efekt liečby ako bol pozorovaný v štúdiách.
- Pacienti s diagnózou SLL boli z nepriameho porovnania vylúčení [43]. U tejto skupiny pacientov sa teda neporovnáva účinnosť a bezpečnosť ZANU v porovnaní s IBR, napriek tomu, že do štúdie SEQUOIA zaradení boli.

MAIC ZANU vs. VEN+OBI

- Do štúdie CLL14 boli zaradení neliečení dospelí pacienti s CLL a komorbiditami [60]. Štúdia zahŕňala pacientov s mutovaným aj nemutovaným *TP53* a deletovaným aj zachovaným 17p [43 (str. 18), 61]. Do štúdie SEQUOIA boli zaradení neliečení dospelí pacienti starší ako 65 rokov alebo mladší, no s prítomnými komorbiditami. Pacienti s prítomnou deléciou 17p alebo mutáciou v *TP53* mladší ako 65 rokov a bez komorbidít, tak neboli do klinického skúšania zaradení. Populácia v štúdiách plne nezodpovedá navrhovanému indikačnému obmedzeniu DR, podľa ktorého by sa mala Brukinsa podávať všetkým pacientom s mutáciou v *TP53* alebo deléciou 17p.
- Štúdia CLL14 je globálnou multicentrickou štúdiou. Boli v nej zapojení pacienti z Ameriky, Európy (žiadny zo Slovenska alebo Českej republiky) aj Austrálie. Iba pacienti s adekvátnou funkciou orgánových systémov a s očakávanou dĺžkou života viac ako 6 mesiacov mohli byť zapojení v štúdiu [47].
- Predpokladáme, že možné komplikácie spojené s podaním režimu VEN+OBI budú v prípade ZANU nižšie, pretože sa podáva perorálne. VEN sa rovnako užíva perorálne, no OBI sa podáva intravenózne, čo zvyšuje riziko komplikácií a nežiaducich udalostí [62, 63, 64].
- Pacienti s diagnózou SLL boli z nepriameho porovnania vylúčení [43]. U tejto skupiny pacientov sa teda neporovnáva účinnosť a bezpečnosť ZANU v porovnaní s režimom VEN+OBI, napriek tomu, že do štúdie SEQUOIA zaradení boli.
- MAIC analýza neporovnáva intervencie z hľadiska bezpečnosti.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Predpokladané ukončenie štúdie SEQUOIA je naplánované na september 2026. Na základe týchto výsledkov bude možné presnejšie hodnotenie dlhodobého účinku a bezpečnosti ZANU v predmetnej populácii. Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO:

- Odstránenie režimu bendamustín + rituximab (BR) zo zoznamu relevantných komparátorov.
- Doplnenie ukazovateľa závažné nežiaduce udalosti.

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. Záver o nákladovej efektívnosti

Zanubrutinib pri požadovanej výške úhrady 5 424 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti, nakoľko nie je nákladovo efektívny voči všetkým relevantným komparátorom. Z dôvodu rovnakého klinického prínosu bola pre porovnanie zvolená analýza minimalizácie nákladov.

V pôvodnom základnom scenári DR ZANU spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti iba voči IBR s inkrementálnymi nákladmi -27 002 €. Oproti AKA s inkrementálnymi nákladmi 260 602 € a oproti VEN+OBI s inkrementálnymi nákladmi 348 208 € nie je nákladovo efektívny. V predloženom pôvodnom nastavení sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

V NIHO nastavení podľa DR navrhovanej úhrady ZANU nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti, nakoľko s inkrementálnymi nákladmi voči IBR ■■■ €, s inkrementálnymi nákladmi voči AKA ■■■ € a s inkrementálnymi nákladmi oproti VEN+OBI ■■■ € ZANU nepreukázal nákladovú efektívnosť. Aby bol ZANU nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za jedno balenie lieku Brukinsa môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární (5 424 €).

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Táto neistota vyplýva najmä z dôvodu modelovania nákladov na lieky podľa PFS. Neistotu odporúčame adresovať požadovaním dodatočnej zľavy.

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

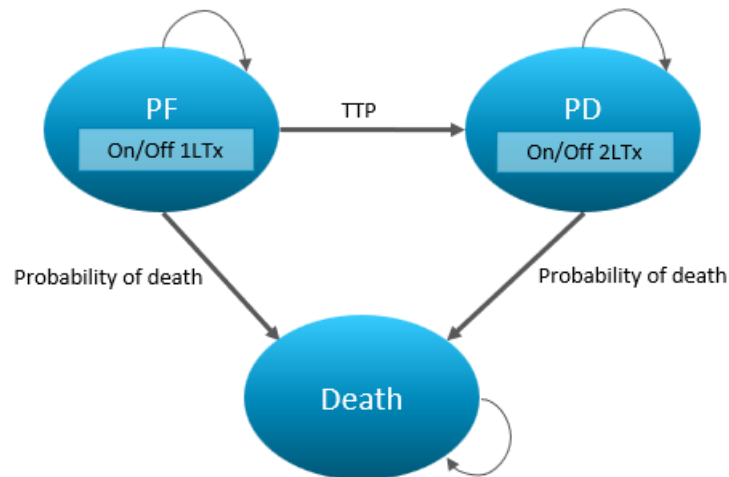
Počas hodnotenia boli DR zaslané 4 výzvy. Prvou bola výzva na doplnenie, v ktorej sme požadovali doplnenie farmako-ekonomického modelu (FEM) a modelu dopadu na rozpočet (diskutované aj v časti 6). DR v zákonnej lehote 7 dní žiadosť doplnil dňa 06.09.2023. Druhou výzvou bola Výzva na opravu č. 1. DR do modelu podľa požiadaviek NIHO dňa 22.11.2023 doplnil najnovšie výsledky pre ZANU (poolovaná kohorta 1 a 2) a komparátor BR (kohorta 1) zo štúdie SEQUOIA s DCO v októbri 2022 a výsledky MAIC analýz porovnávajúcich účinnosť ZANU (aktualizované dáta z DCO v októbri 2022) voči ostatným relevantným komparátorom (AKA, IBR a VEN+OBI). Tento scenár považujeme za základný scenár DR. Ďalšie výzvy sa netýkali hodnotenia lieku Brukinsa v 1. línii liečby CLL.

Pri opise dopadu na inkrementálne náklady týkajúceho sa všetkých komparátorov reportujeme iba zmenu voči komparátoru, kvôli ktorému požadujeme najvyššiu zľavu. Pri opise dopadu na inkrementálne náklady týkajúce sa konkrétneho komparátora, reportujeme zmenu iba voči nemu.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

Vzhľadom na nepreukázaný klinický prínos ZANU voči komparátorom AKA, IBR a VEN+OBI DR predložil analýzu minimalizácie nákladov (z angl. cost minimization analysis, CMA). V odpovedi na výzvu na doplnenie DR predložil semi-Markovov model, ktorý má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť (Obrázok 23). Zdravotný stav po progresii odráža pacientov, ktorí sprogredovali, no ostali nažive. Dĺžka jedného cyklu je 28 dní.

Obrázok 23: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

Vzhľadom na to, že neexistuje priame porovnanie ZANU s relevantnými komparátormi, DR využíva výsledky MAIC analýz, podľa ktorých považuje klinický prínos ZANU v porovnaní s AKA, IBR a VEN+OBI za podobný. Preto je pre intervenciu aj komparátory v 1. línii liečby modelované zhodné prežívanie a progresia), podľa najnovších dát zo štúdie SEQUOIA (DCO október 2022) [30]. Prežívanie pred progresiou (z angl. pre-progression survival, PrePS) DR modeluje na základe zmiešaných dát pre ZANU (kohorta 1, kohorta 2) a BR (kohorta 1), čas do progresie (z angl. time to progression, TTP) je modelovaný iba z dát pre ZANU (kohorta 1 + kohorta 2). Pre výpočet nákladov na liečbu v 1. línii DR využíva TTP krivku ZANU, pretože uvažuje o užívaní všetkých liečob do progresie ochorenia. Do modelovania 2. línie vstupujú údaje o účinnosti IBR (štúdia RESONATE) [65] a VEN+R (štúdia MURANO) [66] vzhľadom na predchádzajúcu liečbu pacientov (pacienti liečení BTKi v 1. línii sú v 2. línii liečení VEN+R; pacienti liečení VEN+OBI po progresii v 1. línii užívajú IBR). OS a PFS (ďalej ako PFS 2L) zo štúdií RESONATE a MURANO vstupuje iba do výpočtu výsledných nákladov v 2. línii). Pri klasickom modeli rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM) do modelovania priamo vstupujú dáta pre OS a PFS, stav po progresii je odvodený z ich rozdielu. V modeli od DR stav po progresii vzniká priamo použitím TTP, t. j. miesto uplatnenia PFS v stave pred progresiou sa uplatňuje TTP a PrePS. V stave po progresii sa využíva OS a PFS z externého zdroja. Teda celkové prežívanie nie je prebraté zo štúdie pre ZANU, ale vzniká kombináciou OS z externého zdroja a PrePS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Štruktúru modelu **akceptujeme**. DR odôvodňuje výber tohto modelu nezrelosťou dát (časť 4.2.3) pre OS [1]. Bez zrelejších dát pre OS v ramenách ZANU zo SEQUOIA by použitím PSM modelu bolo výsledné modelovanie nákladov spojené so značnou neistotou. Zároveň je semi-Markovov model štandardne akceptovaným typom modelu v ekonomických hodnoteniach.
- Zvolený typ analýzy vzhľadom na výsledky MAIC analýz **akceptujeme**.
- Evidujeme, že v žiadosti pre NICE DR predložil rovnaký typ modelu s využitím CMA analýzy [39 (str. 166, 170 – 172)] s vynechaním VEN+OBI ako komparátora [39 (str. 166)]. Pôvodná žiadosť obsahovala dáta zo staršieho DCO (máj 2021) [39 (str. 176)]. EAG považuje zvolený typ modelu ako vhodný v prípade, že CMA je vhodnou analýzou pre ekonomické hodnotenie [39 (str. 535)]. Vzhľadom na prítomnú neistotu ohľadom vykonaných MAIC analýz a sile dôkazov o nepreukázaní klinického prínosu ZANU voči komparátorom

komisia v NICE akceptovala použitie analýzy užitočnosti nákladov (z angl. cost utility analysis, CUA) [22 (stať 3.12)].

- Model obsahuje všetky relevantné komparátory (VEN+OBI doplnený v odpovedi na výzvu na opravu č. 1).
- Pre modelovanie účinnosti ZANU voči relevantným komparátorom boli využité MAIC analýzy, v ktorých sa upravovali dáta od pacientov liečených ZANU (viac v 4.2.2). Dáta pre ZANU však upravené nie sú, jedná sa priamo o KM dáta zo štúdie SEQUOIA. Nastavenie DR **akceptujeme**, pretože prínos ZANU v porovnaní so všetkými komparátormi považujeme na základe výsledkov MAIC analýz za podobný (Tabuľka 19, Tabuľka 20).
- K modelovaniu nákladov sa bližšie vyjadrujeme v kapitole 5.2.6 (časť „Čas do ukončenia liečby“ náklady v 1. línii a časť „Náklady na následnú liečbu“ náklady v druhej línii).
- K modelovaniu dlhodobého prínosu sa bližšie vyjadrujeme v kapitole 5.2.4.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Podiel mužov a žien (66,2 vs. 33,8 %), priemerná plocha tela (z angl. body surface area, BSA; 1,92 m²) a priemerný počiatkový vek pacientov (69,8 rokov) v modeli pochádza z klinickej štúdie SEQUOIA [1, 40]. Pre EAG v anglickom konaní DR upresnil, že sa jedná o počiatkové charakteristiky pacientov zaradených do ramien ZANU [39 (str. 535)]. Model pracuje s celoživotným časovým horizontom, čo vzhľadom na vstupný vek pacientov predstavuje 30 rokov. Diskontná sadzba 5 % je zvolená pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob použitia BSA **neakceptujeme**, ostatné údaje **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** vypočítanú hodnotu štandardnej odchýlky (z angl. standard deviation, SD). DR SD vypočítal ako násobok priemernej hodnoty BSA a čísla 0,3. Preferujeme použitie SD zo štúdie SEQUOIA (0,2) [1] a model sme upravili. Hodnota vstupuje do výpočtu nákladov na následnú liečbu. Uvedená zmena zanedbateľne znižuje dopad na inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR vo FER uvádza, že do modelu vstupujú AE 3. a vyššieho stupňa s výskytom u aspoň 5 % pacientov liečených ZANU alebo niektorým z komparátorov. Zdrojom údajov o výskyte AE bola pre ZANU klinická štúdia SEQUOIA [40], pre IBR štúdia RESONATE-2 [67], pre AKA štúdia ELEVATE-TN [44, 68] a pre VEN+OBI štúdia CLL14 [61] (Tabuľka 21) [1].

DR pre ZANU spojil údaje o nežiaducich udalostiach z oboch kohort, v ktorých boli pacienti liečení ZANU (kohorta 1 = 240 pacientov, kohorta 2 = 111 pacientov) s DCO v máji 2021 [40]. Údaje o bezpečnosti VEN+OBI pochádzali z analýzy s 28,1-mesačným mediánom sledovania [61], pre IBR DR použil 5-ročné dáta [67]. Pre AKA DR reportoval AE 3. a vyššieho stupňa z analýzy s mediánom sledovania 46,9 mesiacov [44]. AE, ktoré neboli reportované v tejto analýze, boli prevzaté z predchádzajúcej analýzy s mediánom sledovania 28,3 mesiacov [68]. V prípade, že boli dostupné údaje o konkrétnom AE z oboch DCO, DR prevzal vyššiu frekvenciu výskytu [1].

Tabuľka 21: Nežiaduce udalosti podľa DR

	ZANU (n = 351) SEQUOIA [40]	IBR (n = 135) RESONATE-2 [67]	AKA (n = 179) ELEVATE-TN [44, 68]		VEN+OBI (n = 212) CLL14 [61]
			FER	FEM	
Medián sledovania [mesiace]	kohorta 1 = 26,2 kohorta 2 = 30,5	60	28,3 alebo 46,9		28,1
Anémia	0,28 %	7,41 %	6,70 %	6,70 %	8,02 %
Trombocytopénia	1,42 %	0,00 %	2,79 %	2,79 %	13,7 %
Pneumónia	2,85 %	11,85 %	11,17 %	2,23 %	4,2 %
Neutropénia	12,54 %	12,59 %	0,00 %	11,17 %	52,8 %
Reakcia spojená s infúziou	0,00 %	0,00 %	3,91 %	0,00 %	9,0 %
Hyponatrémia	0,28 %	5,93 %	1,12 %	0,00 %	3,8 %
Hypertenzia	5,70 %	8,15 %	0,00 %	3,91 %	0,0 %
Febrilná neutropénia	0,85 %	0,00 %	3,91 %	1,12 %	5,2 %
Katarakta	0,57 %	5,19 %	6,70 %	0,00 %	0,0 %
Atriálna fibrilácia	1,42 %	5,19 %	2,79 %	0,50 %	0,5 %

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** frekvencie výskytu AE 3. a vyššieho stupňa pre ZANU a VEN+OBI. Údaje sme aktualizovali podľa najnovších dostupných údajov pre ZANU s DCO v októbri 2022 [41] a pre VEN+OBI získaných po mediáne sledovania 65,4 mesiaca [69]. Frekvencie výskytu pneumónie, reakcie spojené s podaním infúzie, hyponantrémie, febrilnej neutropénie a katarakty pozorované pri liečbe ZANU boli ponechané podľa základného nastavenia DR, pretože neboli v publikácii [41] uvedené. Zároveň **neakceptujeme** prístup DR k AE (≥ 3 . stupeň) pre AKA. Preferujeme frekvencie AE 3. a vyššieho stupňa z analýzy s dlhším sledovaním a nie podľa častejšieho výskytu. Model sme preto upravili. Nežiaduce udalosti vstupujúce do modelu v NIHO nastavení sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Aktualizácia nežiaducich udalostí má zanedbateľný dopad na inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI.
- **Neakceptujeme** použitie údajov o bezpečnosti IBR zo štúdie RESONATE-2. Do štúdie neboli zaradení pacienti s del 17p [52]. Do modelu sme použili dáta z klinickej štúdie ALLIANCE s mediánom sledovania 38 mesiacov [46], ktoré vstupovali aj do MAIC analýzy (Tabuľka 22). Uvedená zmena má zanedbateľný dopad na inkrementálne náklady ZANU vs. IBR.
- DR vo FER nesprávne uvádza niektoré AE pozorované pri liečbe AKA, ktoré sú v modeli uvedené správne (Tabuľka 21). Nejedná sa o chybné nastavenie modelu, ktoré by malo dopad na výsledok, no pre správnosť ich uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 22).

Tabuľka 22: Nežiaduce udalosti vstupujúce do modelu v NIHO nastavení

	ZANU (n = 351) SEQUOIA	IBR (n = 180) ALLIANCE	AKA (n = 179) ELEVATE-TN	VEN+OBI (n = 212) CLL14
Medián sledovania [mesiace]	Kohorta 1 = 43,7 Kohorta 2 = 47,9	38	28,3 alebo 46,9	65,4
Anémia	0,28 %	7,41 %	6,70 %	8,49 %
Trombocytopenia	1,99 %	0,00 %	2,79 %	14,2 %
Pneumónia	2,85 %	11,85 %	2,23 %	6,6 %
Neutropénia	13,68 %	12,59 %	11,17 %	52,8 %
Reakcia spojená s infúziou	0,00 %	0,00 %	0,00 %	9,0 %
Hyponantrémia	0,28 %	5,93 %	0,00 %	0,0 %
Hypertenzia	8,26 %	8,15 %	2,79 %	3,3 %
Febrilná neutropénia	0,85 %	0,00 %	1,12 %	5,2 %
Katarakta	0,57 %	5,19 %	0,00 %	0,0 %
Atriálna fibrilácia	2,28 %	5,19 %	1,12 %	2,4 %

Zdroj: ZANU[41], IBR [46], AKA [44, 68], VEN+OBI [69]

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Vyplývajú z predloženého druhu analýzy, t. j. CMA, sa k dlhodobému prínosu vyjadrujeme v skrátenej forme a iba v kontexte relevantných súvislostí s daným typom analýzy.

DR odvodzuje prínosy v 1. línii liečby na základe PrePS a TTP z klinickej štúdie SEQUOIA s DCO október 2022 [1]. Vzhľadom na typ analýzy je pre všetky liečby, tzn. pre intervenciu aj komparátory modelovaný rovnaký prínos. PPS a PFS2L je modelované podľa priemeru extrapolovaných OS (pre PPS) a PFS (pre PFS2L) dát z externých zdrojov (štúdia MURANO – medián sledovania 59,2 mesiacov [70] a RESONATE – medián sledovania 44 mesiacov [71]). DR v modeli aplikuje úmrtnostné tabuľky, no z ktorého roku, to neuvádza [1].

1. lúnia liečby

PrePS

DR modeluje prínos v prežívaní do progresie rovnako pre intervenciu aj pre všetky komparátory na základe údajov od pacientov zo SEQUOIA liečených ZANU a BR. KM dáta od pacientov z kohorty 1 a 2 liečených ZANU aj od pacientov v kohorte 1 liečených BR sú v DR nastavení extrapolované pomocou exponenciálneho rozdelenia. AIC a BIC kritériá (Tabuľka 23) a grafické znázornenia (Obrázok 24, Obrázok 25) sú k dispozícii nižšie. Do výpočtov ďalej vstupuje spriemerovaná hodnota parametrizovaných kriviek podľa KM dát od pacientov liečených ZANU a pacientov liečených BR (Obrázok 26). Limitácia všeobecnou mortalitou je aplikovaná cez riziko úmrtia: PrePS je

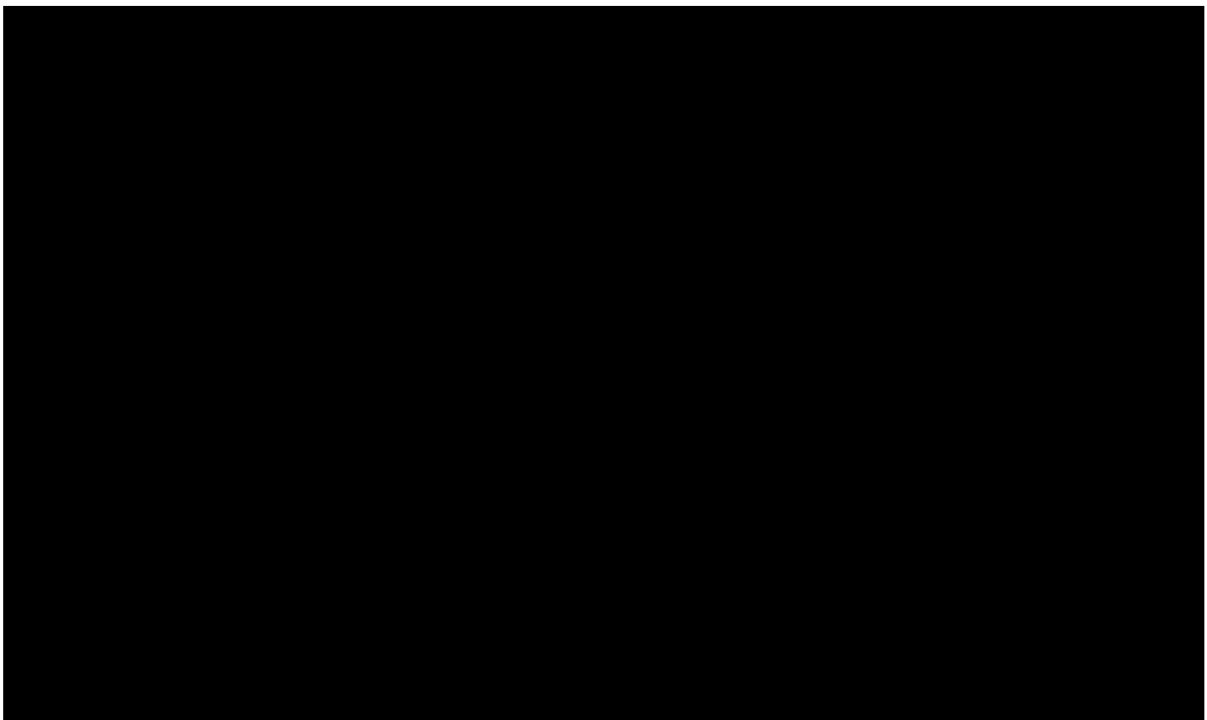
modelované podľa všeobecnej mortality v prípade, ak je v danom cykle vyššie riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality ako riziko úmrtia podľa PrePS [1].

Tabuľka 23: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PrePS

	ZANU		BR	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	218,6 (2)	226,3 (2)		
Lognormálna	219,9 (3)	227,6 (3)		
Log-logistická	218,6 (2)	226,3 (2)		
Exponenciálna	217,1 (1)	221,0 (1)		
Generalizovaná gama	220,5 (4)	232,1 (4)		
Gompertzova	427,9 (5)	435,6 (5)		

Zdroj: [1]

Obrázok 24: Prehľad parametrizácií v poolovaných dátach od pacientov na ZANU v ukazovateli PrePS



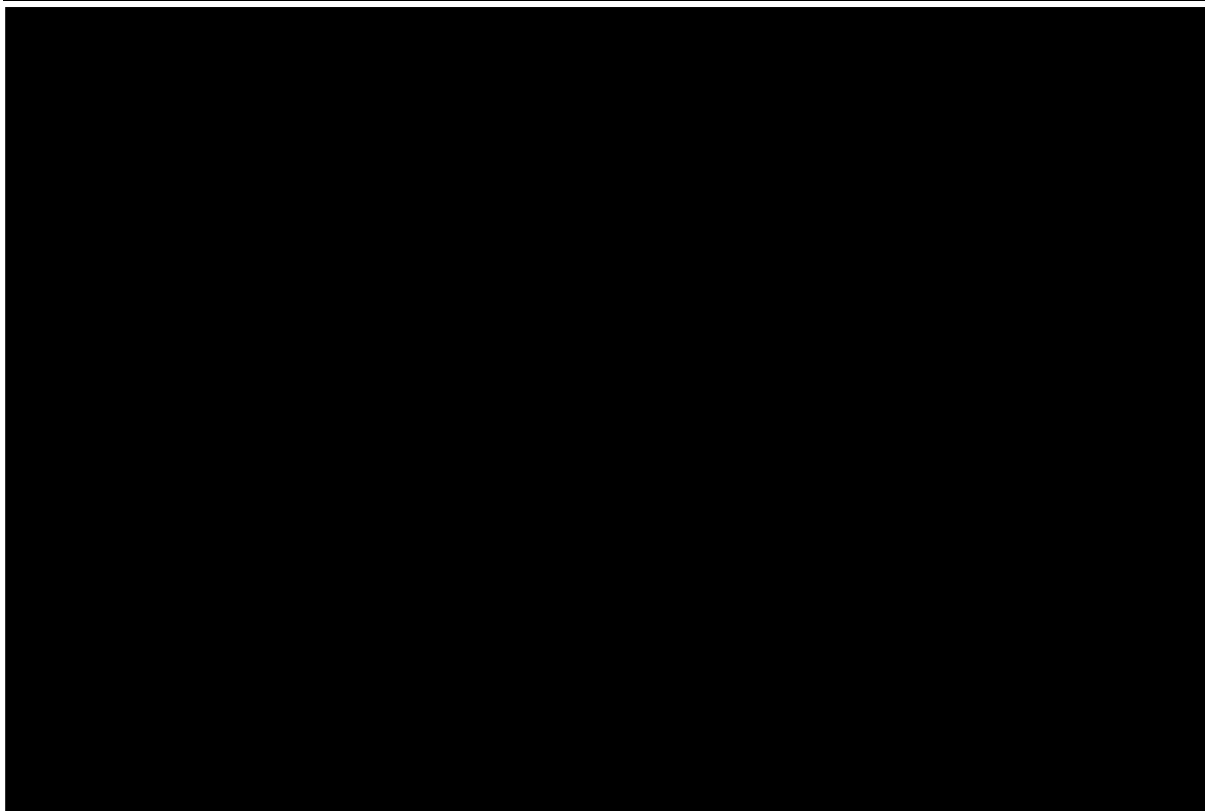
Zdroj: [1]

Obrázok 25: Prehľad parametrizácií v ramene BR v ukazovateli PrePS



Zdroj: [1]

Obrázok 26: Priemerná krivka exponenciálnych distribúcií pre ZANU a BR v ukazovateli PrePS vstupujúca do modelu



*KM dáta pre BR sa v modeli nenachádzajú

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** využitie exponenciálnej funkcie pre modelovanie dlhodobého prínosu v PrePS. Podľa AIC a BIC kritérií vychádza táto funkcia ako najpriaznivejšia a má dobrý vizuálny fit.
- **Neakceptujeme** použitie priemernej hodnoty parametrizovaných kriviek ZANU a BR pri modelovaní PrePS, preferujeme použitie údajov iba od pacientov liečených ZANU. Navyše, DR z modelu nákladovej efektívnosti odstránil KM dáta zo SEQUOIA pre BR, a preto nie je možné overiť vizuálny fit jednotlivých parametrizácií na KM dáta (Obrázok 26). Parametre pre jednotlivé parametrické funkcie využívané pre extrapoláciu dát však v modeli ponechal (jedná sa iba o vložené číselné hodnoty). Zmena nastavenia modelu, aby bolo PrePS modelované iba pomocou dát pre ZANU, má zanedbateľný dopad na inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI.
- **Neakceptujeme** úmrtnostné tabuľky použité v modeli. Použili sme najnovšie dostupné, t. j. z roku 2022. Aktualizáciou sa inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI znížili o 10-tis. € (zmena sa týka PrePS a PPS súčasne).

TTP

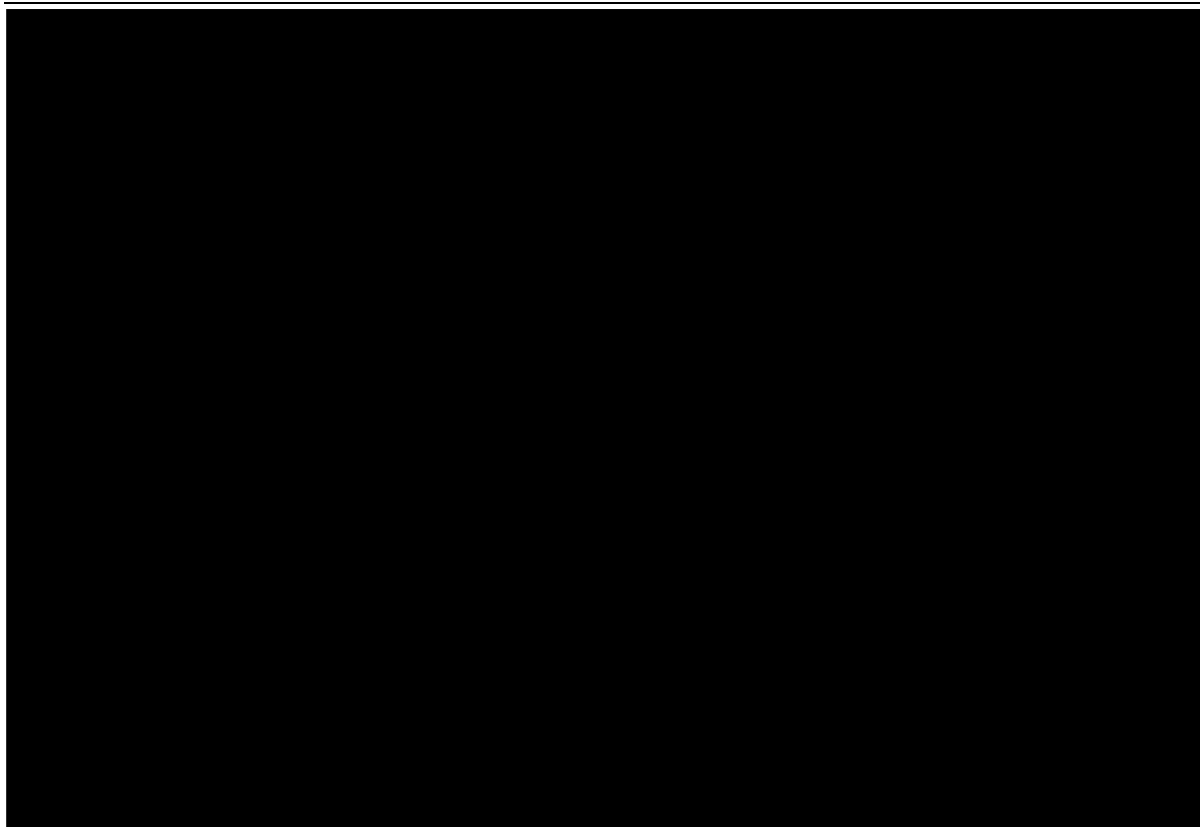
DR modeluje čas do progresie na základe údajov od pacientov zo SEQUOIA liečených ZANU v DR nastavení extrapolované pomocou exponenciálneho rozdelenia. AIC a BIC kritériá (Tabuľka 24) a grafické znázornenie (Obrázok 27) sú k dispozícii nižšie [1]. TTP nie je limitované mortalitou všeobecnej populácie ani PrePS.

Tabuľka 24: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTP

	ZANU	
	AIC	BIC
Weibull	342,5 (5)	350,2 (4)
Lognormálna	340,4 (1)	348,1 (2)
Log-logistická	342,1 (4)	349,8 (3)
Exponenciálna	340,6 (2)	344,4 (1)
Generalizovaná gama	341,9 (3)	353,5 (5)
Gompertzova	696,0 (6)	703,7 (6)

Zdroj: [1]

Obrázok 27: Prehľad parametrizácií v ukazovateli TTP



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** využitie exponenciálnej funkcie pre modelovanie dlhodobého prínosu v TTP. Podľa AIC kritérií vychádza exponenciálna funkcia ako 2. najvhodnejšia, podľa BIC kritérií ako najvhodnejšia a má dobrý vizuálny fit.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR modeluje počet pacientov bez progresie. Podľa pôvodného vzorca DR sa najprv z počtu živých pacientov bez progresie z predchádzajúceho cyklu zohľadní riziko smrti pred progresiou ochorenia a následne sa z výslednej frakcie zohľadní riziko progresie. Vzorec sme upravili tak, že sa riziká smrti a progresie zohľadňujú naraz z počtu prežívajúcich bez progresie v predchádzajúcom cykle. Zároveň sme upravili modelovanie nových sprogredovaných pacientov. Úprava vzorcov znižuje inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI o 0,6-tis. €.

2. línia liečby

Následná liečba je modelovaná len u pacientov, u ktorých došlo k progresii a ktorí do progresie nezomreli. Sprogredovaní pacienti, ktorí sa v 1. línii liečili BTKi, sú v následnej línii liečení kombináciou VEN+R. Naopak, pacienti po progresii, ktorí sa v 1. línii liečili VEN+OBI, v následnej línii dostávajú IBR. Ako proxy pri modelovaní prežívania v 2. línii liečby u pacientov v 1. línii liečených VEN+OBI DR využil údaje OS zo štúdie RESONATE, v ktorej boli zapojení pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou (R/R) CLL liečení IBR alebo ofatumumabom [65]. Pri modelovaní prežívania na následnej línii liečby u pacientov, ktorí v 1. línii dostávali BTKi, DR použil údaje o OS zo štúdie MURANO, v ktorej boli pozorovaní pacienti s R/R CLL liečení VEN+R alebo BR [66]. PFS z oboch externých štúdií (v modeli ako PFS2L) vstupuje iba do výpočtu nákladov.

PPS

DR vo FER uvádza, že vzhľadom na limitované dáta o následnej liečbe zo SEQUOIA využíva pre modelovanie prežívania po progresii externé zdroje – OS zo štúdie MURANO (liečba VEN+R v 2. línii) a zo štúdie RESONATE (liečba IBR v 2. línii). DR vo FER uvádza, že KM krivky boli digitalizované a parametrizované. Pre extrapoláciu KM kriviek pre PPS z oboch štúdií DR využíva exponenciálne rozdelenie. AIC a BIC kritériá (Tabuľka 25) a grafické znázornenia (Obrázok 28, Obrázok 29) sú k dispozícii nižšie. Do výpočtov ďalej vstupuje spriemerovaná hodnota parametrizovaných kriviek podľa KM dát od pacientov liečených VEN+R v štúdiu MURANO a parametrizovaných kriviek podľa KM dát od pacientov liečených IBR v štúdiu MURANO (Obrázok 30). Limitácia všeobecnou mortalitou je aplikovaná rovnako ako pri PrePS cez porovnanie rizík úmrtia [1].

Tabuľka 25: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PPS

	VEN+R (MURANO)		IBR (RESONATE)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	529,5 (2)	535,9 (2)	217,5 (4)	221,8 (4)
Lognormálna	529,7 (3)	536,2 (4)	216,6 (2)	220,9 (2)
Log-logistická	529,5 (2)	536,0 (3)	217,4 (3)	221,6 (3)
Exponenciálna	528,3 (1)	531,5 (1)	216,5 (1)	218,7 (1)
Generalizovaná gama	531,5 (5)	541,2 (5)	219,9 (6)	226,2 (6)
Gompertzova	529,8 (4)	536,2 (4)	218,2 (5)	222,5 (5)

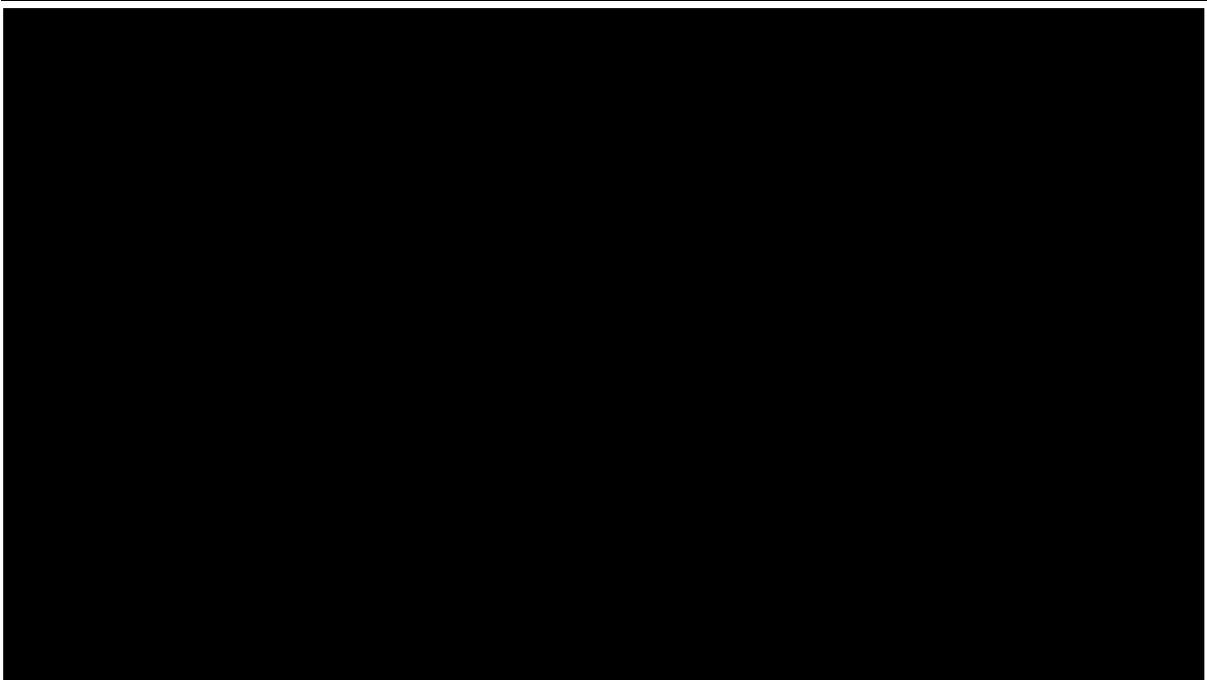
Zdroj: [1]

Obrázok 28: Prehľad parametrizácií v ramene VEN+R zo štúdie MURANO v ukazovateli PPS



Zdroj: [1]

Obrázok 29: Prehľad parametrizácií v ramene IBR zo štúdie RESONATE v ukazovateli PPS



Zdroj: [1]

Obrázok 30: Priemerná krivka exponenciálnych distribúcií pre VEN+R a IBR v ukazovateli PPS vstupujúca do modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

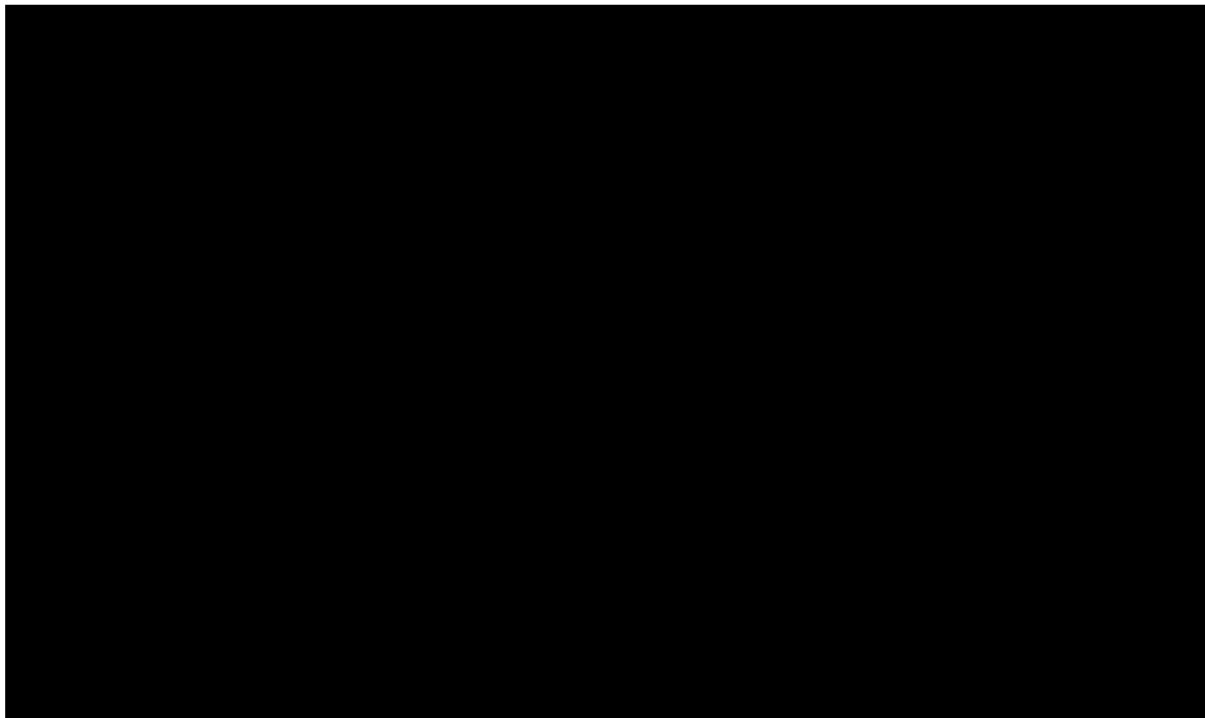
Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** využitie exponenciálnej funkcie pre modelovanie dlhodobého prínosu v PPS.
- **Akceptujeme** nastavenie DR, v ktorom pre modelovanie dlhodobého prínosu v PPS využil priemernú krivku parametrizácii KM dát zo štúdií MURANO a RESONATE. Predpoklad o rovnakej účinnosti liečob je potrebné, vzhľadom na typ analýzy, zachovať aj v 2. línii. Použitie priemerných hodnôt je vhodným prístupom, najmä keď je v 2. línii viac možností liečby.
- **Neakceptujeme** úmrtnostné tabuľky použité v modeli. Použili sme najnovšie dostupné, t. j. z roku 2022. Aktualizáciou sa inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI znížili o 10-tis. € (zmena sa týka PrePS a PPS súčasne).

Celkové prežívanie

Z dôvodu CMA v predložennom modeli celkové prežívanie podrobnejšie nehodnotíme. Prežívanie podľa základného scenára DR a podľa NIHO nastavenia je pre ilustráciu znázornené na grafe nižšie (Obrázok 31). Prežívanie bolo modelované ako súčet pacientov v stave pred progresiou (podľa ZANU zo SEQUOIA) a pacientov v stave po progresii (podľa priemeru dát pre OS z MURANO a RESONATE).

Obrázok 31: Prežívanie v modeli podľa DR a podľa NIHO



Celkové prežívanie je modelované rovnako pre intervenciu aj pre komparátory

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

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Z dôvodu CMA v predloženom modeli vyprchanie prínosu podrobnejšie nehodnotíme.

5.2.5. Údaje o kvalite života

Z dôvodu CMA v predloženom modeli kvalitu života podrobnejšie nehodnotíme.

5.2.6. Náklady

1. línia liečby

DR modeluje zotrvanie na liečbe identicky pre všetky liečby, pričom nevyužíva krivky TTD, pretože predpokladá, že pacienti užívajú liečbu do progresie ochorenia. Vychádza z absolútneho počtu pacientov bez progresie v danom cykle podľa zohľadnenia miery rizika progresie (odvodenej z modelovaného TTP) a miery rizika smrti (odvodenej z modelovaného PrePS) vypočítaných na základe údajov od pacientov liečených ZANU v štúdií SEQUOIA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **S neistotou akceptujeme** spôsob modelovania nákladov v 1. línii, preferovali by sme použitie samostatných TTD kriviek pre každú liečbu (alebo spoločných, ak by DR dostatočne preukázal podobnosť kriviek). Prístup je spojený s neistotou, nakoľko rátame s rovnakým prínosom v prežívaní bez progresie, [REDACTED]. Zároveň sa liečba ZANU, IBR a AKA podľa SPC nemá ukončiť iba pri progresii, ale aj pri neakceptovateľnej toxicite [17], čo môže nastať skôr ako progresia ochorenia. Ďalšou možnosťou modelovania je využitie mediánového zotrvania na jednotlivých liečbach podľa údajov z ich klinických štúdií, no táto možnosť produkuje nerealisticky konzervatívny výsledok (prílišne znevýhodňuje ZANU).
- **Neakceptujeme** počet cyklov na liečbe VEN (13 cyklov) a OBI (7 cyklov). Model sme upravili, aby pacienti užívali liečbu v súlade s SPC – VEN sa má užívať celkovo 12 cyklov, OBI 6 cyklov [28]. Touto zmenou sa zvýšili inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI o 7,5-tis. €.

2. línia

Prežívanie do progresie v 2. línii (PFS2L)

DR vo FER uvádza, že KM krivky boli digitalizované. KM pre PFS zo štúdie MURANO boli parametrizované pomocou Gompertzovej funkcie, KM pre PFS zo štúdie RESONATE pomocou exponenciálnej funkcie. AIC a BIC kritériá ako aj grafické znázornenie štatistického fitu jednotlivých parametrizácií na KM dáta sú zobrazené nižšie (Tabuľka 26, Obrázok 32, Obrázok 33). Ďalej do výpočtu nákladov vstupuje priemerná hodnota extrapolovaných PFS z RESONATE a MURANO (Obrázok 34) [1].

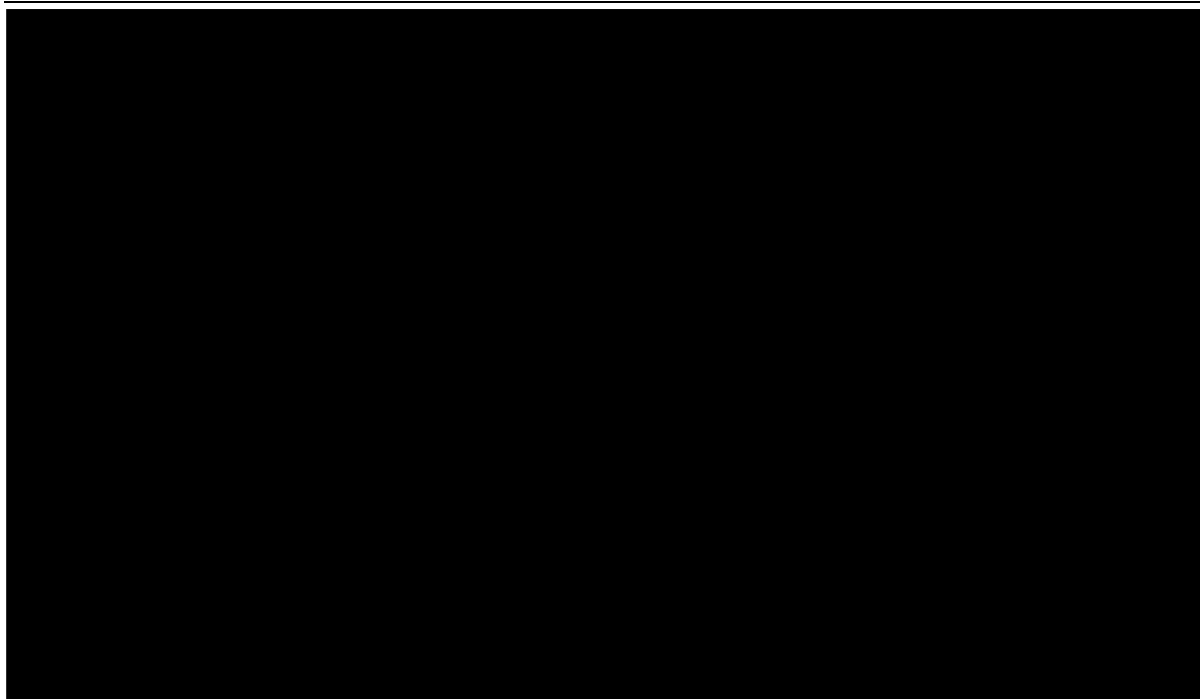
Tabuľka 26: Prehľad AIC a BIC kritérií v PFS2L

	VEN+R (MURANO)		IBR (RESONATE)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1 334 (2)	1 340 (2)	280,3(5)	284,5 (5)
Lognormálna	1 356 (5)	1 362 (6)	278,5 (2)	282,7 (2)
Log-logistická	1 341 (3)	1 348 (4)	279,8 (4)	284,1 (4)
Exponenciálna	1 351 (4)	1 355 (5)	279,2 (3)	281,4 (1)
Generalizovaná gama	1 351 (4)	1 341 (3)	276,8* (1)	283,1* (3)
Gompertzova	1 327 (1)	1 334 (1)	281,2 (6)	285,4 (6)

*Generalizovaná gama nemôže byť použitá kvôli problémom s konvergenciou

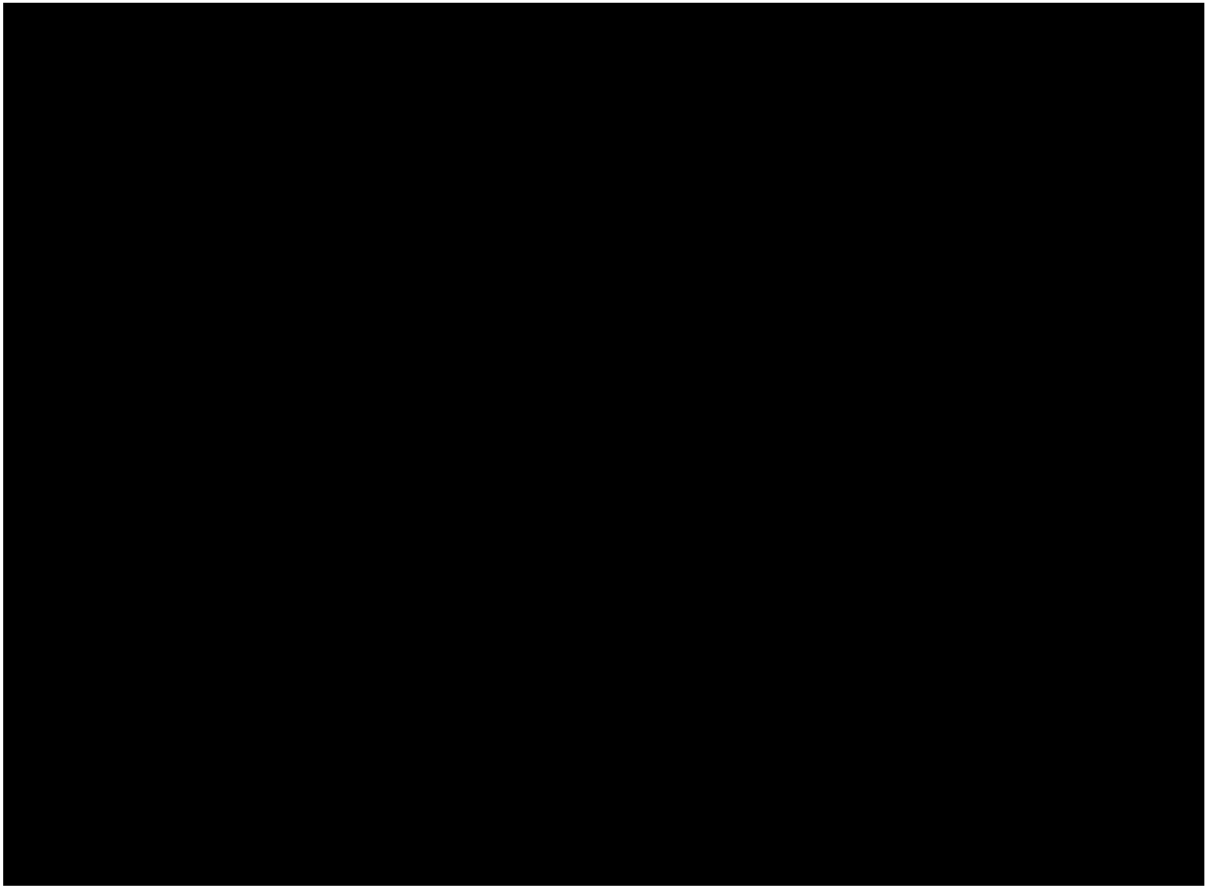
Zdroj: [1]

Obrázok 32: Prehľad parametrizácií v ramene VEN+R zo štúdie MURANO v ukazovateli PFS (PFS2L)



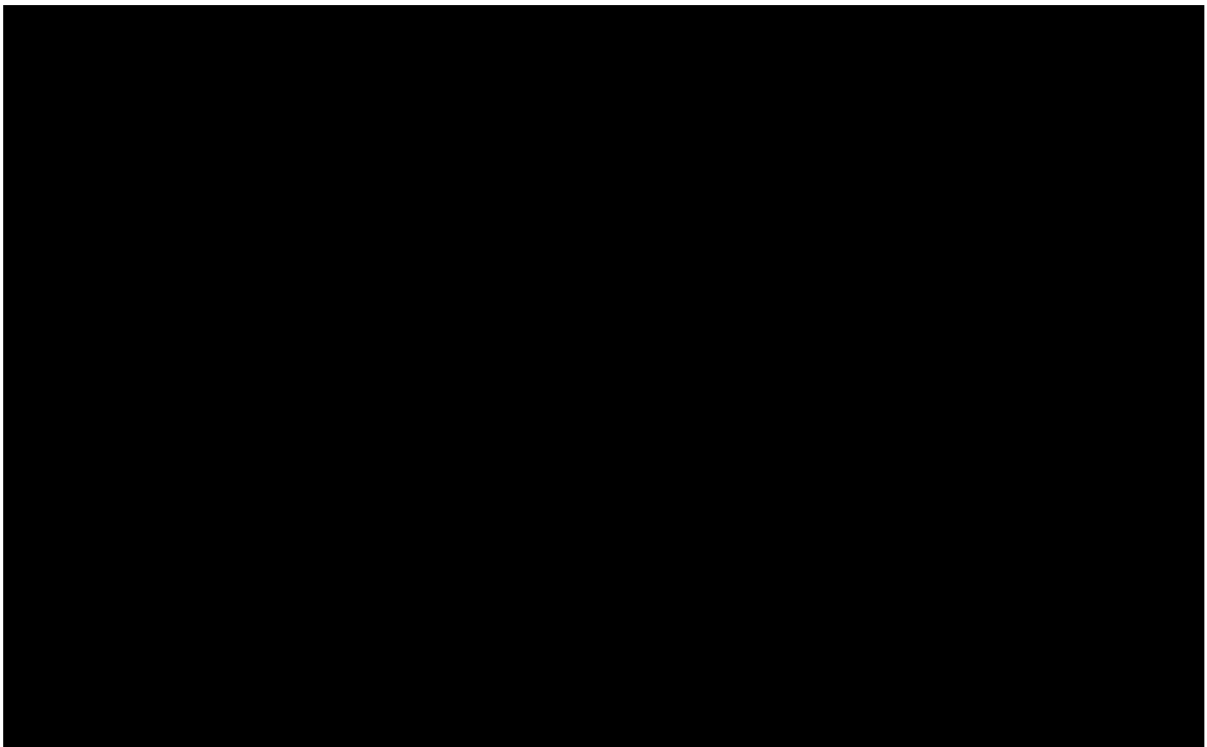
Zdroj: [1]

Obrázok 33: Prehľad parametrizácií v ramene IBR zo štúdie RESONATE v ukazovateli PFS (PFS2L)



Zdroj: [1]

Obrázok 34: Priemerná krivka exponenciálnych distribúcií pre VEN+R a IBR v ukazovateli PFS (PFS2L) vstupujúca do modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** extrapolácie PFS z MURANO a RESONATE podľa DR.
- **Neakceptujeme** použitie priemernej hodnoty extrapolovaných dát o PFS z RESONATE a MURANO. Preferujeme použitie kriviek samostatne, aby sme modelovali náklady na 2. líniu podľa príslušnej liečby (IBR alebo VEN+R). Keďže ide o náklady, krivka by nemala byť pre obe liečby zhodná. V NIHO nastavení aplikujeme zotrvanie na liečbe u pacientov v 2. línii liečených VEN+R podľa dát z MURANO a u pacientov v 2. línii liečených IBR podľa dát z RESONATE úpravou rizík progresie, ktoré sú odvodené z parametrizovaných dát a vstupujú ďalej do výpočtu nákladov. Uvedená zmena znižuje inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI o 15,5-tis. €.

Jednotkové náklady na lieky

DR v modeli aplikoval úhradu za ZANU vo výške 5 423,57 € za balenie (viac časť 3.8). Vo FER doplnenom po výzve na opravu č. 1 DR uvádza, že v modeli použil náklady na lieky podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z apríla 2023 [1, 72]. Pri náklade na VEN DR využíva, vzhľadom na titráciu dávky VEN počas prvého cyklu (Tabuľka 27), priemerný náklad na liečbu VEN v prvom cykle 1. línie. Neuvažuje o znížení relatívnej intenzity dávky pri žiadnej z liečob [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** úhradu za IBR a OBI. Zistili sme nižšiu úhradu liekov Imbruvica (liečivo IBR) a Gazyvaro (liečivo OBI) podľa zmluvy o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA). Neverejná výška úhrady pre liek Imbruvica v indikácii neliečenej CLL je ■■■ € a pre liek Gazyvaro ■■■ €. Zapracovanie oboch neverejných úhrad malo za následok zvýšenie inkrementálnych nákladov ZANU oproti VEN+OBI o ■■■ € a oproti IBR o ■■■ €.
- **Akceptujeme** využitie priemerného nákladu na VEN v prvom cykle z dôvodu titrácie dávky (viac v časti 5.2.6 podkapitola Zahrnutie odpadu).
- DR v aktualizovanom FER nesprávne uvádza, že jednotkové náklady na IBR pochádza zo ZKL z 04/2023. Úhrada za liek IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety tbl flm 30x1x420 mg je podľa ZKL z 04/2023 5 739,07 € za balenie [72], no v čase odpovede na výzvu (ZKL 11/2023) bola už 5 717,87 € za balenie [73]. Ide len o poznámku bez dopadu na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Pri stanovení nákladov na liečivá v následnej liečbe DR vychádzal zo ZKL 04/2023. DR v modeli počíta iba s 1 líniou následnej liečby. Náklady na druholíniovú liečbu sa začínajú rátať okamžite po progresii, tzn. že sa v modeli nepočíta s oneskorením liečby. Pacienti v 1. línii liečení BTKi dostávajú v 2. línii VEN+R, pacienti liečení v 1. línii VEN+OBI dostávajú v 2. línii IBR.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitú úhradu za IBR u pacientov v následnej línii. Zistili sme nižšiu úhradu lieku Imbruvica (liečivo IBR) používaného v následnej línii liečby. Podľa MEA zmluvy je neverejná výška úhrady za balenie lieku Imbruvica v indikácii liečby R/R CLL ■■■ €, ktorú sme v modeli použili. Aplikácia zistených úhrad zvýšuje inkrementálne náklady ZANU voči VEN+OBI o ■■■ €.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu nákladov na rituximab podľa distribúcie BSA u pacientov liečených VEN+R v 2. línii. Pre stanovenie dávky podľa maximálneho BSA využíva 3 rôzne sily: Rituximab parent. 100 mg (con inf 2x10 ml/100 mg (liek.inj.sk.)), Rituximab parent. 500 mg (con inf 1x50 ml/500 mg (liek.inj.sk.)) a Rituximab s.c. 1 400 mg. Rituximab s.c. 1 400 mg sa podľa indikačného obmedzenia neindikuje na liečbu pacientov s CLL [74], preto sme do výpočtu toto balenie nepoužili. Zároveň sme, vzhľadom na rovnakú jednotkovú úhradu balení podľa ZKL určených na intravenózne použitie, použili do výpočtu úhradu Ruxience 100 mg infúzny koncentrát con inf 1x10 ml/100 mg (liek inj.sk.) vo výške 109,89 € [74], aby sme modelovali dávku po 100 mg. V modeli bolo DR použité balenie s objemom 20 ml, čo sme v NIHO nastavení upravili na 10 ml, nakoľko sme použili úhradu za liek Ruxience 100 mg infúzny koncentrát con inf 1x10

ml/100 mg (liek inj.skl.). Vo výpočte sme rovnako upravili chybné dávkovanie vstupujúce do distribúcie BSA na vzostupné. Uvedená zmena znižuje inkrementálne náklady ZANU oproti VEN+OBI o 7 €.

Korekcia na polovicu cyklu

DR uvádza, že v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch (v kontexte diskontácie). Neaplikuje ju však pri nákladoch na lieky a administráciu liekov v 1. línii liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Náklady na profylaxiu TLS vo výške 208,97 € (aplikované jednorazovo u všetkých pacientov, ktorí v následnej liečbe dostávajú VEN) a náklady spojené so starostlivosťou v terminálnom štádiu ochorenia vo výške 1 212,56 € boli prevzaté z hodnotenia VEN (ID konania 22010) v indikácii CLL [75]. Pre určenie nákladov na intravenózne podanie liečiv, manažment nežiaducich udalostí a zdravotných stavov pred progresiou a po progresii, DR použil Databázu jednotkových nákladov MZ SR [76] a Katalóg prípadových paušálov pre rok 2024 poisťovne Union [77]. Náklady na nežiaduce udalosti boli zohľadnené jednorazovo v prvom cykle ako súčin frekvencie daného AE a nákladu na jeho manažment.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Akceptujeme** náklady na profylaxiu TLS a na manažment nežiaducich udalostí.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že profylaxia TLS je aplikovaná iba v následnej liečbe. DR vo FER uvádza, že liečba VEN môže vyvolať TLS [1], preto v modeli nákladovej efektívnosti aplikuje náklady na profylaxiu TLS v 2. línii liečby. Pacienti sú však liečení VEN aj v prvej línii. V NIHO nastavení sme náklady na profylaxiu TLS aplikovali jednorazovo na všetkých pacientov, ktorí sa liečili VEN+OBI. Zmena znižuje inkrementálne náklady ZANU oproti VEN+OBI o 0,2-tis. €.
- Pri nákladoch na manažment zdravotných stavov **neakceptujeme** náklad na hospitalizáciu (kód R65B, Hematologické a solídne nádory, jeden ošetrovací deň, vek > 15 rokov), ktoré sme upravili. Pre výpočet nákladu sme využili novú celoslovenskú sadzbu na rok 2024 (3 047 €) [78] a novú relatívnu váhu pre DRG R65B (0,2088) [79]. Uvedená zmena nemá dopad na inkrementálne náklady ZANU oproti žiadnemu komparátoru, pretože je aplikovaná na všetky liečby.
- Ostatné náklady vstupujúce do manažmentu zdravotných stavov **akceptujeme**.
- **Akceptujeme** zapracovanie nákladov na AE v prvom cykle.
- **Akceptujeme** náklady na podanie liekov podľa DR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov podávaných intravenózne (OBI a rituximab) sa vyhadzujú. Pri perorálne podávaných liekoch DR o odpade neuvažuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Nastavenie DR o odpade pri intravenózných liekoch **akceptujeme**.
- Nastavenie DR pri perorálnych liekoch **akceptujeme**, keďže v modeli DR uvažuje, že náklady vznikajú na všetkých pacientov vstupujúcich na začiatku cyklu. Podľa klinickej odborníčky B sa AKA a IBR pacienti predpisuje každý mesiac. Odpad, ktorý by vznikol pri predčasnom ukončení liečby je zanedbateľný. Pri VEN by bol náklad na odpad rovnako zanedbateľný. Počas prvého cyklu sa VEN podáva formou eskalujúcej dávky, v následných cykloch sa podáva fixná dávka 400 mg/deň, čomu sú veľkosti kategorizovaných balení prispôsobené (Tabuľka 27) [80].

Tabuľka 27: Podávanie a titrácia dávky VEN (Venclyxto) v kombinovanom podávaní s OBI alebo s rituximabom

1. cyklus		
Časové obdobie	Dávka	Balenie
1. týždeň (7 dní)	20 mg/deň	Venclyxto 10 mg filmom obalené tablety tbl flm 14 (7x2)x10 mg
2. týždeň (7 dní)	50 mg/deň	Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety tbl flm 7 (7x1)x50 mg
3. týždeň (7 dní)	100 mg/deň	2 balenia Venclyxto 50 mg filmom obalené tablety tbl flm 7 (7x1)x50 mg
4. týždeň (7 dní)	200 mg/deň	2 balenia Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety tbl flm 14 (7x2)x100 mg
Každý nasledujúci cyklus		
Časové obdobie	Dávka	Balenie
2. a každý nasledujúci cyklus	400 mg/deň	Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety tbl flm 112 (4x28)x100 mg

Zdroj: [80]

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Kvalita FER

DR v niektorých častiach FER uvádza nejasné alebo nesprávne informácie, napríklad na strane 26 uvádza, že na obrázkoch 5 a 6 je zobrazená zhoda KM krivky TTD s parametrickými modelmi, pričom obrázky patria do časti, v ktorej sa opisuje TTP. Ďalej DR vo FER reportuje frekvenciu nežiaducich udalostí 3. a vyššieho stupňa pri liečbe AKA inak ako je v modeli. Na strane 29 zas uvádza, že do štúdie RESONATE-2 boli zaradení R/R pacienti, pričom sa jedná o pivotnú RCT štúdiu fázy 3 sledujúcu účinnosť a bezpečnosť IBR u predtým neliečených pacientov s CLL [52]. Kvôli nezrovnalostiam bolo pochopenie nastavenia DR a príprava hodnotenia náročnejšie.

Fungovanie modelu

Na niektorých hárkoch v modeli, ktorý dodal DR, nebola prednastavená možnosť automatického prepočtu. Pri nastavení na automatický prepočet sa už výsledky prepočítavali okamžite.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model, ktorý bol dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 dňa 22.11.2023 (viac v časti 5.2.1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 28). **ZANU v základnom scenári DR spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti iba voči IBR s inkrementálnymi nákladmi -27 002 €. Oproti AKA s inkrementálnymi nákladmi 260 602 € a oproti VEN+OBI s inkrementálnymi nákladmi 348 208 € ZANU nepreukázal nákladovú efektívnosť.**

Tabuľka 28: Výsledky základného scenára predloženého DR

	ZANU	IBR	AKA	VEN+OBI
Náklady na lieky (prvá línia)	491 627 €	518 304 €	230 887 €	85 149 €
Náklady na administráciu (prvá línia)	0 €	0 €	0 €	145 €
Náklady na lieky (druhá línia)	33 539 €	33 539 €	33 539 €	91 158 €
Náklady na administráciu (druhá línia)	26 €	26 €	26 €	0 €
Profylaxia TLS (v následnej liečbe)	58 €	58 €	58 €	0 €
Náklady na manažment pacientov v stave PFS	200 €	200 €	200 €	200 €
Náklady na manažment pacientov v stave PD	6 059 €	6 059 €	6 059 €	6 059 €
Náklady na terminálnu starostlivosť	680 €	680 €	680 €	680 €
Manažment nežiaducich udalostí	230 €	555 €	350 €	820 €
Celkové náklady	532 419 €	559 421 €	271 799 €	184 211 €
Inkrementálne náklady ZANU vs.		-27 002 €	260 602 €	348 208 €

Zdroj: Farmako-ekonomický model DR

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že ZANU pri požadovanej úhrade:

- spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti voči komparátoru IBR,
- nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti voči komparátorom AKA a VEN+OBI.

Podmienka nákladovej efektívnosti musí byť splnená voči každému komparátoru.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V nastavení modelu preferovanom NIHO sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2).

- Použili sme SD pre BSA pochádzajúcu zo štúdie SEQUOIA.
- Aktualizovali sme nežiaduce udalosti pozorované pri liečbe ZANU, VEN+OBI a AKA.
- Za zdroj údajov o AE pre IBR sme zvolili štúdiu ALLIANCE.
- PrePS sme modelovali iba pomocou dát od ZANU.
- Upravili sme vzorec pre výpočet podielu živých pacientov bez progresie.
- Aplikovali sme najnovšie dostupné úmrtnostné tabuľky, t. j. z roku 2022.
- Aplikovali sme limitáciu TTD podľa miery rizika progresie a zároveň smrti namiesto limitácie priamo absolútnym počtom živých nesprogreďovaných pacientov.
- Upravili sme počet cyklov, počas ktorých sa užíva VEN+OBI.
- PFS2L sme modelovali samostatne – pre pacientov liečených IBR v 2. línii liečby sme použili dáta zo štúdie RESONATE, pre pacientov liečených VEN+R v 2. línii sme použili dáta zo štúdie MURANO.
- Upravili sme náklady na IBR (1. a 2. línia liečby) a OBI (1. línia liečby) podľa MEA zmlúv liekov Imbruvica a Gazyvaro v indikácii neliečená CLL alebo R/R CLL.
- Upravili sme výpočet nákladov na rituximab podľa distribúcie BSA s použitím iba balenia s obsahom 100 mg rituximabu.
- Náklady na profylaxiu TLS sme aplikovali aj v prvej línii u pacientov liečených VEN+OBI.
- Upravili sme náklad na hospitalizáciu (DRG: R65B) pri manažmente zdravotných stavov využitím novej celoslovenskej zákonnej sadzby za rok 2024 a novej relatívnej váhy pre R65B.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 29), ZANU podľa DR navrhovanej úhrady nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti, nakoľko s inkrementálnymi nákladmi voči IBR ■■■ €, s inkrementálnymi nákladmi voči AKA ■■■ € a s inkrementálnymi nákladmi oproti VEN+OBI ■■■ € ZANU nepreukázal nákladovú efektívnosť.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek musí byť hodnotená intervencia nákladovo efektívna voči všetkým komparátorom. Najvyššia zľava potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti ZANU bola vyčíslená oproti

VEN+OBI. Výška úhrady zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku Brukinsa v indikácii neliečenej CLL môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární (5 423,57 €).

Tabuľka 29: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	ZANU	IBR	AKA	VEN+OBI
Náklady na lieky (prvá línia)	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na administráciu (prvá línia)	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na lieky (druhá línia)	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na administráciu (druhá línia)	■■■	■■■	■■■	■■■
Profylaxia TLS (v 1. línii aj v následnej liečbe)	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment pacientov v stave PFS	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment pacientov v stave PD	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■■■	■■■	■■■	■■■
Manažment nežiaducich udalostí	■■■	■■■	■■■	■■■
Celkové náklady	■■■	■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady* ZANU vs.		■■■	■■■	■■■

*záporná hodnota znamená nákladovú efektívnosť

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 30: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame veľké riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR modeluje náklady na lieky na základe predpokladu, že pacienti užívajú liečbu do progresie ochorenia. To predstavuje veľkú neistotu, pretože PFS neodrkadluje skutočné TTD. Liečba sa podľa SPC má užívať do progresie alebo do neakceptovateľnej toxicity [17]. Vzhľadom na zvolenú analýzu CMA, kde sú uvažované rovnaké prínosy, je zotrvanie na liečbe modelované rovnako pre intervenciu aj pre komparátory. Odvodenie nákladov na základe počtu živých pacientov bez progresie v jednotlivých cykloch predstavuje neistotu, pretože ■■■■. Preferovali by sme modelovanie nákladov podľa TTD, no táto možnosť nie je dostupná. Použitie modelovania podľa mediánových zotrvaní na liečbe pozorovaných v klinických štúdiách komparátorov nie je vhodné, pretože dochádza k nadhodnoteniu ich nákladov.

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. Záver o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Brukinsa v 1. línii liečby pacientov s CLL podľa navrhovanej indikácie v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad voči nahrádzanej liečbe (AKA, IBR a VEN+OBI) v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. € ■. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nezahrnutia podskupiny pacientov s komorbiditami, ktorí sú mladší ako 65 rokov, a miery budúcej penetrácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Dňa 06.09.2023 DR dodal model dopadu na rozpočet ako odpoveď na Výzvu na doplnenie. Následne bol model aktualizovaný v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1. Tento model považujeme za základný scenár DR a popisujeme ho nižšie.

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

Do cieľovej populácie DR zahrnul pacientov s CLL, ktorí sú vhodní na liečbu ZANU. Na základe publikovaných údajov o incidencii CLL na Slovensku za roky 2017 (n = 224) [31] a 2020 (n = 176) [81] a patientskej ročenky vydanéj Slovenskou lymfómovou skupinou DR odhadol, že každoročne bude diagnostikovaných 200 pacientov [1]. Podľa publikácie Mikušková a kol., 2020 sa 36,5 % pacientov nachádza v stave pred liečbou alebo liečbu ešte nepotrebujú [31]. Podľa toho DR odhadol, že približne 2/3 pacientov (66 %) začína po diagnostikovaní ochorenia liečbu v prvej línii. Z toho len málo pacientov (7 %) je nositeľom del 17p alebo mutácie v TP53 [81]. Za komorbidných pacientov DR považuje všetkých starších ako 65 rokov [1], čo je podľa publikácie Knauf a kol., 2015 70 % pacientov [82]. DR predpokladá, že zo všetkých pacientov s CLL sa bude BTKi liečiť 50 % pacientov, zvyšok bude v prvej línii liečený VEN+OBI [1]. Odhad DR o počte pacientov vhodných na liečbu ročne je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 31). DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 02/2024 a používa prepočet na 1-mesačné cykly [1].

Tabuľka 31: Odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu podľa DR

Populácia pacientov	Podiel pacientov		Zdroje
	v %	numericky	
Novo diagnostikovaní pacienti s CLL (A)	100 %	200	[31, 81]
Z toho pacienti začínajúci liečbu (B)	66 % z A	132	[31]
Z toho pacienti s del 17p/mutáciou v TP53 (C)	7 % z B	9	[81]
Z toho pacienti bez del 17p/mutácie v TP53 (D)	93 % z B	123	[81]
Z toho pacienti s komorbiditami (E)	70 % z D	86	[82]
Neliečení novo diagnostikovaní pacienti s CLL vhodní na liečbu (F)	C+E	95	
Z toho pacienti vhodní na liečbu BTKi (G)	50 % z F	48	[1]

Zdroj: [1]

Penetrácia trhu, ktorú odhaduje DR, je prispôbená predpokladu, že ZANU a AKA prevezmú väčšiu časť trhu ako IBR kvôli ich lepšiemu bezpečnostnému profilu. DR uvádza, že IBR bude naďalej v liečbe CLL používaný vzhľadom

na skúsenosti s jeho používaním v klinickej praxi [1]. Penetrácia a počty pacientov na jednotlivých liečbach sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 32).

Tabuľka 32: Podiel liečiv na trhu pred a po kategorizácii Brukinsy podľa DR

	2024*	2025	2026	2027	2028
Svet so ZANU					
ZANU – penetrácia trhu	17,5 %	20 %	20 %	20 %	20 %
ZANU – počet pacientov	15	19	19	19	19
AKA – penetrácia trhu	17,5 %	20 %	20 %	20 %	20 %
AKA – počet pacientov	15	19	19	19	19
IBR – penetrácia trhu	15 %	10 %	10 %	10 %	10 %
IBR – počet pacientov	13	10	10	10	10
VEN+OBI – penetrácia trhu	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
VEN+OBI – počet pacientov	44	48	48	48	48
Svet bez ZANU					
ZANU – penetrácia trhu	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
ZANU – počet pacientov	0	0	0	0	0
AKA – penetrácia trhu	32,5 %	35 %	37,5 %	40 %	40 %
AKA – počet pacientov	28	33	36	38	38
IBR – penetrácia trhu	17,5 %	15 %	12,5 %	10 %	10 %
IBR – počet pacientov	15	14	12	10	10
VEN+OBI – penetrácia trhu	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
VEN+OBI – počet pacientov	44	48	48	48	48

*Zaradenie do ZKL v 02/2024

Zdroj: [1]

Zotrvanie na liečbe

Zotrvanie na liečbe je pre všetky liečby, v súlade so základným nastavením modelu nákladovej efektívnosti DR, modelované rovnako, a to podľa zotrvania na liečbe ZANU zo štúdie SEQUOIA. Režim VEN+OBI je podávaný fixne, čo DR v modeli zohľadnil.

Náklady na lieky

Do modelu dopadu na rozpočet vstupujú náklady na lieky použité v modeli nákladovej efektívnosti (viac v 5.2.6, časť „Jednotkové náklady na lieky“).

Ďalšie náklady súvisiace s liečbou

DR do modelu zahrnul náklady na manažment nežiaducich udalostí prevzaté z modelu nákladovej efektívnosti (viac v 5.2.6, časť Ostatné náklady).

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Podľa DR bude 50 % z vhodných pacientov liečených BTKi, druhá polovica pacientov bude liečená VEN+OBI. V predloženej nastavení DR modeluje, že ZANU nahradí iba liečby AKA a IBR (tzn. 50 % všetkých vhodných pacientov). Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 33, Tabuľka 34). Záporný čistý dopad značí úsporu oproti nahrádzanej liečbe.

Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	8	19	19	19	19
Počet pacientov z minulého roku	0	8	26	43	58
Spolu pacienti liečení v danom roku	8	27	45	62	77
Pacienti na ZANU	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Nahrádzaná liečba - pacienti liečení AKA	65 %	70 %	75 %	80 %	80 %
Nahrádzaná liečba - pacienti liečení IBR	35 %	30 %	25 %	20 %	20 %
Náklady na ZANU	■	■	■	■	■
Náklady na manažment AE pri ZANU	■	■	■	■	■
Spolu náklady na ZANU	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (AKA, IBR)	■	■	■	■	■
Náklady na manažment AE pri nahrádzanej liečbe (AKA, IBR)	■	■	■	■	■
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu (AKA, IBR)	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet vrátane AE	■	■	■	■	■

*zaradenie do ZKL v 07/2024 Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 34: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac	13. – 24. mesiac	25. – 36. mesiac
Počet pacientov začínajúcich liečbu	19	19	46
Počet pacientov z minulého roku	36	71	105
Spolu liečení pacienti v danom roku	55	90	151
Náklady na ZANU	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (AKA, IBR)	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■

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

Cielová populácia podľa NIHO a odhad podielu na trhu

Cielovú populáciu, ktorú odhadol DR, **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme predpoklad o počte incidentných pacientov** vhodných na liečbu ZANU. Predpoklady NIHO o cieľovej populácii použité v modeli dopadu na rozpočet sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 35). V bodoch nižšie opisujeme iba predpoklady, ktoré sme v NIHO nastavení oproti nastaveniu DR menili.
 - Zmenili sme podiel pacientov, ktorí začínajú liečbu. Podľa publikácie Mikušková a kol., 2020 začína liečbu 63,5 % pacientov (100 % – 37,5 %) [31] a nie 66 %.
 - Zmenili sme podiel pacientov s potvrdenou mutáciou v *TP53* alebo del 17p na 6 %, podľa incidentnej populácie v roku 2020. DR použil údaj od prevalentných pacientov z rovnakej publikácie [81].
 - Zmenili sme podiel komorbidných pacientov (pre zjednodušenie akceptujeme vek nad 65 rokov ako komorbidity). DR cituje publikáciu, podľa ktorej je približne 70 % pacientov s CLL vo veku nad 65 rokov. Autori však majú údaj zo SEER za obdobie 1975 – 2010 [82]. Podľa nových štatistik SEER je podiel pacientov s CLL nad 65 rokov 68 % [32], ktorý sme použili v NIHO nastavení.
- **Neakceptujeme nezahrnutie prevalentných pacientov**. Časť novo diagnostikovaných pacientov s CLL nezačne liečbu hneď a zostávajú v režime „wait & watch“, tzn. čakať a pozorovať priebeh ochorenia.

V prípade zhoršenia symptómov pacienti začínajú liečbu v 1. línii. Klinická odborníčka B, ktorú sme oslovili odhadla, že v režime wait & watch ročne začne liečbu 20 – 30 % pacientov. Do modelu sme preto použili predpoklad o 25 % podiele pacientov začínajúcich liečbu. Ostatné predpoklady boli zhodné s predpokladmi pri odvodení vhodných incidentných pacientov (Tabuľka 35).

Tabuľka 35: Odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO

Populácia pacientov	Podiel pacientov		Zdroje
	v %	numericky	
Novo diagnostikovaní pacienti s CLL (A)	100 %	200	[31, 81]
Novo diagnostikovaní pacienti s CLL			
Z toho pacienti začínajúci liečbu (B)	64 % z A	127	[31]
Z toho pacienti s del 17p/mutáciou v TP53 (C)	6 % z B	8	[81]
Z toho pacienti bez del 17p/mutácie v TP53 (D)	94 % z B	119	
Z toho pacienti s komorbiditami (E)	68 % z D	81	[32]
Z toho incidentní neliečení pacienti s CLL vhodní na liečbu (F)	C+E	89	
Z toho incidentní pacienti vhodní na liečbu BTKi (G)	50 % z F	44	[1]
Prevalentní pacienti s CLL z režimu wait & watch			
Z toho pacienti v režime wait & watch (H)	36 % z A	73	[31]
Z toho pacienti s del 17p/mutáciou v TP53 (I)	6 % z H	4	[81]
Z toho pacienti bez del 17p/mutácie v TP53 (J)	94 % z H	69	
Z toho pacienti s komorbiditami (K)	68 % z J	47	[32]
Z toho prevalentní neliečení pacienti s CLL vhodní na liečbu (L)	I+K	51	
Z toho prevalentní pacienti vhodní na liečbu (M)	25 % z L	13	
Celkový počet pacientov vhodných na liečbu (N)	F+M	102	

Zdroj: [1, 31, 32, 81]

Podiel liečob na trhu podľa DR **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** predpoklad DR o podiele ZANU na trhu v prípade jeho kategorizácie. DR predpokladá, že po kategorizácii ZANU bude 17,5 % (rok 2024) – 20 % (2025 - 2028) pacientov liečených Brukinsou (Tabuľka 32).
- **Neakceptujeme** nezahrnutie VEN+OBI medzi nahrádzanú liečbu. Predpokladali sme, že 10 % nahrádzanej liečby bude tvoriť režim VEN+OBI (viac nižšie v časti komparátory), zvyšok budú BTKi AKA a IBR za zachovania vzájomného pomeru zastúpenia podľa DR vid' Tabuľka 36. Odhad je však spojený s neistotou, nakoľko podiel pacientov, ktorý by v reálnej klinickej praxi užíval ZANU namiesto VEN+OBI, nepoznáme.

Tabuľka 36: Nahrádzaná liečba – podiel na trhu podľa NIHO

	2024	2025	2026	2027	2028
AKA	58,5 %	63 %	67 %	72 %	72 %
IBR	31,5 %	27 %	22 %	18 %	18 %
VEN+OBI	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %

Zdroj: NIHO spracovanie

Komparátory

Neakceptujeme nezahrnutie VEN+OBI ako jednu z nahrádzaných liečob, nakoľko režim VEN+OBI považujeme za relevantný komparátor (viac v časti 3.9). DR v základnom scenári rozdeľuje 50 % pacientov na VEN+OBI a 50 % pacientov na BTKi, a teda nepočíta s tým, že počet pacientov na VEN+OBI bude ovplyvnený kategorizáciou ZANU. Podľa klinických odborníčov participujúcich na hodnotení je v súčasnej slovenskej praxi možnosť liečby BTKi (AKA, IBR) a VEN+OBI. Podľa odborníčky A je na rozhodnutí lekára (v súlade s indikačným obmedzením na centrú), ktorú liečbu zvolí. Preto predpokladáme, že časť pacientov bude namiesto BTKi liečená VEN+OBI. Pomernú časť pacientov, ktorí by sa mali po kategorizácii ZANU liečiť týmto liekom, sme rozdelili medzi všetky súčasne využívané liečebné režimy AKA, IBR, VEN+OBI (Tabuľka 36).

Zotrvanie na liečbe

Akceptujeme predpoklad DR o rovnakom zotrvaní na liečbe modelovanom podľa ZANU zo štúdie SEQUOIA. Pre každý komparátor aj intervenciu sme však využili upravené dáta o zotrvaní na liečbe podľa NIHO nastavenia

v modeli nákladovej efektívnosti. Zmena sa týka kombinovanej liečby s fixnou dĺžkou podania, pri ktorej bol v NIHO nastavení upravený počet cyklov na liečbe podľa SPC, no pre konzistentnosť bola aplikovaná pri všetkých liečbach.

Náklady na lieky

- **Neakceptujeme** náklady na lieky, ktoré DR v modeli dopadu na rozpočet použil. Náklady boli zmenené v súlade s NIHO nastavením modelu nákladovej efektívnosti (viac v 5.2.6, diskusia k časti „Jednotkové náklady na lieky“).
- **Neakceptujeme** spôsob, akým do modelu dopadu na rozpočet vstupujú náklady na VEN+OBI. V základnom scenári DR do modelu vstupovali náklady na VEN+OBI za prvý cyklus dokopy, rovnako ako aj za každý nasledujúci cyklus. Základný scenár DR však nezohľadnil, že VEN sa celkovo podáva 12 cyklov a OBI 6 cyklov. Model sme v NIHO nastavení adekvátne upravili.

Ďalšie náklady súvisiace s liečbou

Náklady spojené s podaním a manažmentom nežiaducich udalostí neboli vo výsledku dopadu na rozpočet podľa NIHO zohľadnené.

Ďalšie aspekty

- **Neakceptujeme** predpoklad o zaradení lieku Brukinsa do ZKL vo februári 2024. Brukinsa môže byť zaradená do ZKL najskôr v júli 2024, preto sme v modeli pracovali s týmto dátumom.
- **Neakceptujeme** modelovanie v mesačných cykloch. Dáta zo štúdie SEQUOIA sú vo farmako-ekonomickom modeli v súlade so schémou užívania ZANU aj komparátorov udávané v 28-dňových cykloch. Model sme upravili, aby do výpočtov vstupovali 28-dňové cykly.
- **Neakceptujeme** výpočet dopadu na rozpočet na obdobia podľa DR. Výsledky boli počítané kumulatívne, tzn. na obdobie 1. – 12. mesiaca, 1. – 24. mesiaca a 1. – 36. mesiaca. Model sme upravili, aby výsledky sumarizovali dopad na rozpočet v 1. roku (1. - 12. mesiac), v 2. roku (13. – 24. mesiac) a v 3. roku od kategorizácie (25. – 36. mesiac). Navyše, takto prepočítané výsledky boli v modeli dostupné iba pre ZANU, no nie pre komparátory, čo sme rovnako upravili.
- **Neakceptujeme** modelovanie dopadu na rozpočet spôsobom „svet bez ZANU“ vs. „svet so ZANU“. Preferujeme modelovanie dopadu na rozpočet tak, že sa budú modelovať náklady iba na to % pacientov, ktorí by sa podľa odhadu skutočne liečili ZANU, v prípade jeho kategorizácie a na nahradzanú liečbu (AKA, IBR a VEN+OBI), ktorou by sa tí pacienti liečili, keď ZANU nie je kategorizovaný.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Brukinsa v indikácii neliečenej CLL v tretí rok vo výške ■ mil. € a čistý dopad vo výške ■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nezahrnutia podskupiny pacientov s komorbiditami, ktorí sú mladší ako 65 rokov, a miery budúcej penetrácie.

Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	10	20	20	20	20
Počet pacientov z minulého roku	0	11	30	48	64
Spolu liečení pacienti v danom roku	10	31	50	68	84
Náklady na ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 €)	■	■	■	■	■
Náklady na ZANU pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na AKA	■	■	■	■	■
Náklady na IBR	■	■	■	■	■
Náklady na VEN	■	■	■	■	■
Náklady na OBI	■	■	■	■	■
Náklady na nahradzanú liečbu (AKA, IBR, VEN+OBI)	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade (5 423,57 €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

Rok	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Počet pacientov začínajúcich liečbu	19	20	20
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	36	72	107
Spolu liečení pacienti v danom období	55	93	127
Náklady na ZANU pri požadovanej efektívnej úhrade (5 423,57 €)	■	■	■
Náklady na ZANU pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na AKA	■	■	■
Náklady na IBR	■	■	■
Náklady na VEN	■	■	■
Náklady na OBI	■	■	■
Náklady na nahradzanú liečbu (AKA, IBR, VEN+OBI)	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade (5 423,57 €)	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■

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

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

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

Odporúčame zvážiť pridanie indikačných centier a zosúladienie indikačných obmedzení ZANU, IBR a AKA. DR v návrhu indikačného obmedzenia ZANU neuvádza žiadne špecializované centrá, na ktoré by mala byť indikácia liečby ZANU viazaná. V indikačnom obmedzení IBR aj VEN sú v súčasnosti tieto centrá definované, v indikačnom obmedzení AKA nie sú uvedené. Nastavenie liečby v špecializovaných centrách s trénovaným personálom, disponujúcim odbornými znalosťami a bohatšími klinickými skúsenosťami, odporúčajú aj odborníčky A aj B.

7.2. Etická analýza

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

Napriek tomu, že ZANU preukázal prostredníctvom nepriamych porovnaní s relevantnými komparátormi IBR a VEN+OBI numericky [redacted] výsledky v OS a PFS a v porovnaní s AKA [redacted] výsledky pri úprave o COVID-19 medzi použitými modelmi pri OS, výsledky [redacted] štatistickú signifikanciu a konfidenčné intervaly prislúchajúcich pomerov rizík sú [redacted]. VMAIC analýze s IBR ZANU preukázal štatisticky [redacted] kardiotoxicity. Oproti AKA ZANU preukázal štatisticky [redacted] toxicitu [redacted] výskytom AE 3. a vyššieho stupňa (hypertenzia, infekcie, iné malignity).

Do štúdie neboli zaradení nekomorbidní pacienti s neliečenou CLL s nepriaznivou genetikou (prítomnosť 17p delécie a/alebo *TP53* mutácie), ktorí sú mladší ako 65 rokov. Na druhej strane, pacienti zaradení do štúdie SEQUOIA museli byť celkovo v dobrom stave (ECOG 0 – 2, predpokladané prežívanie viac ako 6 mesiacov, adekvátna funkcia kostnej drene, obličiek, či pečene a. i.), no malo ísť o pacientov komorbidných [30, 40].

Klinická odborníčka A považuje za signifikantný prínos lepší efekt liečby ZANU ako pri kontinuálnom podávaní AKA a IBR alebo ako pri fixnej liečbe VEN+OBI, čo ale nebolo na základe predložených dát od DR preukázané. Klinická odborníčka B uvádza, že za klinicky významnú odpoveď na liečbu považuje kompletnú hematologickú remisiu s čo najdlhším trvaním, minimálne po dobu 5 rokov. Obe odborníčky sa vyjadrili, že kategorizácia lieku Brukinsa by predstavovala zlepšenie v poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Podľa nich je tomu tak najmä z dôvodu zvýšenej účinnosti liečby, zníženiu toxicity v porovnaní s dostupnou kontinuálnou liečbou (odborníčka A), ale aj kvôli dostupnosti širšieho spektra možností liečby u tak rôznorodej skupiny akú tvoria pacienti s CLL, čo umožňuje pacientov liečiť prístupom personalizovanej medicíny (odborníčka B).

7.2.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

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

Kategorizovanie zanubrutinibu môže vyvolať zvýšený záujem zo strany pacientov o jeho predpísanie aj v prípade, nespĺňania indikačného obmedzenia, čo by mohlo pre lekárov predstavovať výzvu vo vzťahu k profesionálnej etike. Predpokladáme, že pri liekoch s indikačným obmedzením je kladený vyšší dôraz na komunikáciu lekára s pacientom ohľadom dostupných liečebných možností.

7.2.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Vzhľadom na výsledky dopadu na rozpočet (podrobnejšie diskutované v časti 6), [redacted]

[redacted]. Z návrhu limitovania indikácie a podávania liečby na vybrané centrá (časť 7.3.2) vyplýva, že súčasní slovenskí pacienti z niektorých častí Slovenska môžu mať potenciálne obmedzenú dostupnosť liečby v špecializovaných centrách. Kritickým je celý Nitriansky kraj, región Stredného Považia v Trenčianskom kraji, južné regióny Banskobystrického kraja (Novohrad, Hont, Gemer), či severná oblasť Prešovského kraja (Zamagurie).

Odborníčka A uviedla, že liečba ZANU môže byť výbornou možnosťou pre pacientov s kardiálnou komorbiditou, avšak odborníčka B uviedla, že u pacientov so závažným ochorením srdca (ako je napr. pokročilé srdcové zlyhávanie alebo nestabilná arytmia) alebo nekontrolovanou hypertenziou je liečivo vhodné už menej. Obe odborníčky odhadujú najväčší benefit z liečby ZANU u pacientov s nepriaznivou genetikou (napr. prítomná del 17p alebo mutácia v *TP53*), odborníčka B dopĺňa, že sa očakáva účinnosť aj u ostatných.

7.3. Organizačné aspekty

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

ZANU sa užíva perorálne v kontinuálnom režime trvajúcom do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity [17]. ZANU by v klinickej praxi mal sčasti nahradiť ďalšie na Slovensku kategorizované BTKi (AKA a IBR) a liečebný režim VEN+OBI. Oproti uvedeným BTKi by sa celková záťaž na manažment pacienta zo strany poskytovateľov

zdravotnej starostlivosti aj vzhľadom na pacienta samotného nemala meniť, kvôli rovnakému typu podania a ukončenému užívaniu podmienenému progresiou alebo toxicitou. V porovnaní so ZANU je výhodou režimu VEN+OBI fixná dĺžka liečby, ktorá napriek intravenóznemu podávaniu OBI predstavuje zníženú dlhodobú záťaž na pacientov aj ošetrojúcich lekárov. Liečba VEN+OBI však krátkodobo zatažuje pacienta aj zdravotnícky personál – potrebné je podanie pod dohľadom skúseného lekára, s možnou nutnosťou riešenia nežiaducich udalostí súvisiacich s podaním infúzie OBI. Ako ďalšiu komplikáciu režimu VEN+OBI uviedla klinická odborníčka A nedostupnosť lôžka pri nastavovaní liečby VEN s možnou nutnosťou manažmentu nežiaducich udalostí. Perorálne podanie ZANU je výhodou pre pacienta (pacient môže lieky užívať doma, s tým, že chodí na kontroly do ambulancie lekára). Celkový vplyv na organizačnú záťaž ZANU v porovnaní s VEN+OBI považujeme vzhľadom na uvedené za nejasný.

Klinická odborníčka A uviedla, že chemoimunoterapiu mohli aplikovať v období posledných rokov aj rajónne pracoviská. Preskripcia liečby (IBR, VEN) bola viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach, pričom niektorí pacienti boli liečení v spolupráci centra a rajónu, čo potvrdila aj klinická odborníčka B. Podľa odborníčky A sa pracoviská v indikačných obmedzeniach nie úplne kryjú s centrami na Slovensku. Poukazuje tiež na AKA, ktorý nemá indikačné obmedzenie viazané na centrá. Uvádza, že ak nie je súlad v obmedzeniach, teoreticky všetci hematológovia majú právo podľa odporúčaní nastaviť pacientov v 1. línii na kontinuálny AKA. Vo všeobecnosti považuje za vhodnejšie centralizovať pacientov do centier, keďže sú pozorované významné rozdiely podľa skúseností lekára a pracovného tímu. Podľa odborníčky sú optimálne dávkovanie a toxicita liečby kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov môže byť manažment pacientov problematický. Klinická odborníčka B uviedla, že pri liečbe BTKi ide o výlučne ambulantnú starostlivosť.

Podľa klinickej odborníčky A by sa mala podmienka ZP predpisovať liečiva raz mesačne zrušiť, pretože to považuje za zbytočnú záťaž na pacientov a lekárov. Klinická odborníčka prostredníctvom emailovej komunikácie uviedla, že predpis lieku je vo väčšine prípadov viazaný na kontrolu najmä počas úvodných mesiacov (6 a pod.) liečby kvôli stabilizácii pacienta. Dodáva, že vzhľadom na veľa možných AE, je pravidelné sledovanie pacienta raz mesačne naďalej žiaduce.

7.3.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

V návrhu indikačného obmedzenia nefigurujú žiadne špecializované centrá, v ktorých by mala byť liečba predpisovaná. V indikačnom obmedzení liečiva VEN aj IBR je indikácia liečby limitovaná na nasledovné centrá:

- Národný onkologický ústav, Bratislava
- Onkologický ústav sv. Alžbety s.r.o. Bratislava
- Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda)
- Východoslovenský onkologický ústav, a.s., Košice
- Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice
- Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica
- Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzitnej Nemocnice Martin
- Hematologická ambulancia Fakultnej nemocnice Nitra
- Oddelenie klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov

Pri AKA nie je indikácia liečby podmienená špecializovaným centrom.

Klinická odborníčka A uviedla, že by liečba mala byť predpisovaná v hematologických centrách s trénovaným personálom na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou s tým, že na liečbu nastavený pacient môže prejsť do starostlivosti v rajónnom pracovisku. Vo vstupe uviedla 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
- Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice

Klinická odborníčka B vyzdvihla potrebu odborných znalostí (najmä v oblasti klinického skúšania a reálnych klinických dát zo zahraničia) a skúseností s liekovou skupinou u špecialistov, ktorí môžu liek predpisovať. Podľa nej by mal ZANU predpisovať lekár s atestáciou z hematológie pracujúci v jednom z centier, ktoré sú uvedené

v indikačných obmedzeniach už kategorizovaných BTKi. Dodáva, že IBR by vzhľadom na dlho trvajúce používanie na Slovensku mohli na základe odporúčania lekára z centra predpisovať v rajónnych ambulanciách. V súlade s klinickými odborníkmi a s NIHO odporúčaním o zachovaní indikačných centier pri hodnotení kombinácie VEN+IBR v indikácii CLL [5], navrhujeme obmedziť indikáciu lieku Brukina na špecializované centrá. V čase prípravy tohto hodnotenia došlo k rozhodnutiu kategorizačnej komisie ku konaniam č. 27156 a 27157 vo veci kategorizácie dvojkombinácie VEN + IBR, podľa ktorého boli v indikačnom obmedzení zachované špecializované centrá [83, 84].

7.4. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientske organizácie pre NICE uviedli, že zaradenie ZANU do systému úhrad by ponúklo pacientom s CLL novú liečebnú možnosť, nakoľko CLL je nevyliciteľné ochorenie a pacienti žijú v kruhu liečob, remisíí a relapsov. Pacienti považujú za dôležité nielen vyliečenie (ktoré je pre nich na prvom mieste), ale aj zlepšenie kvality a znížený výskyt nežiaducich udalostí spojených s liečbou.

7.4.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníčka A odhaduje, že pacienti s ťažkou komorbiditou a krátkou expektáciou prežívania môžu dostávať paliatívnu liečbu. Dodáva, že môže existovať skupina pacientov, ktorá majú problém s cestovaním do špecializovaných centier aj v rámci svojho okresu. To potvrdzuje aj klinická odborníčka B, ktorá označuje nutnosť dochádzať do špecializovaných centier (pri kombinovanej tabletkovo-infúznej liečbe akou je napr. VEN+OBI) za obmedzujúcu najmä u pracujúcich pacientov, pacientov bez sociálneho zázemia a pacientov zo vzdialenejších regiónov.

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

Pacientska organizácia CLL Support uviedla, že sa ZANU javí ako efektívna a relatívne netoxická alternatíva ku ostatným v súčasnosti dostupným BTKi umožňujúc dlhodobú remisiu a menej nežiaducich udalostí bez ohľadu na komorbiditu alebo genotyp pacientov s CLL. Pacienti, ktorí majú skúsenosti s liečbou liekom Brukina pre PO CLL Support reportujú zlepšenú kvalitu života z dôvodu absencie dlhodobých nežiaducich udalostí. Jeden pacient pre CLL Support uviedol, že sa dokonca vrátil do práce. Vzhľadom na dávkovací režim BTKi nepredpokladáme zmenu v záťaži na pacienta pri liečbe ZANU.

Oproti komparátoru VEN+OBI sa dá očakávať zlepšenie v každodennom aj pracovnom živote u pacientov v produktívnom veku, ktorí vďaka perorálnemu podaniu ZANU nemusia dochádzať do centier kvôli infúziám, čo uviedli aj klinické odborníčky. Navrhované indikačné obmedzenie umožňuje podanie ZANU aj dospelým pacientom v produktívnom veku s nepriaznivou genetikou alebo pacientom nerizikovým (bez mutácie v *TP53* alebo del 17p), no s prítomnými komorbiditami. Rovnako sa znižuje záťaž aj na pacientov v dôchodkovom veku a ich príbuzným, keďže odpadá nutnosť cestovania za liečbou. Pacient pre CLL Support uviedol, že z dôvodu toxicity IBR a VEN mu bol predpísaný ZANU, ďalej však skúsenosť so ZANU nepriblížil.

7.4.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pri novo diagnostikovaných pacientoch s CLL je najbežnejším prístupom k liečbe aktívne monitorovanie (tzv. wait & watch), čo je podľa organizácie CLL Support pre pacientov náročné na pochopenie a prijatie. Zároveň sú zmätení, pretože diagnóza „rakovina“ si vyžaduje okamžitý liečebný zásah. CLL Support rovnako uvádza, že pacienti pred diagnostikovaním CLL o ochorení nepočuli; pravdepodobne sa zamerajú na skutočnosť, že majú leukémiu a na konzultácii s lekárom sa nesústredia na chronický charakter ochorenia a plán sledovania a čakania. Pacienti sú sledovaní až dokým nedôjde z dôvodu progresie ochorenia ku zvýšenej záťaži pacientov symptómami ochorenia. Z odpovedí pacientov vplýva, že sa pri aktívnom monitorovaní bez liečby obávajú o svoj život a sú nahnevaní, pretože majú pocit, že sa ich liečba zanedbáva, keďže žiadnu nedostávajú.

Komunikáciu môže sťažovať skutočnosť, že pacienti sa nachádzajú v starostlivosti lekárov z hematologických centier ale aj rajónnych špecialistov, čo si vyžaduje zosúladenie liečebných postupov a podávania informácií pacientom.

7.4.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

ZANU sa podáva dospelým pacientom. Počas liečby sa má zabrániť tehotenstvu vzhľadom na poškodenie plodu preukázané v predklinických štúdiách. Nie je známe, či zanubrutinib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto musia ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu súbežne používať bariérovú metódu. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať tehotenský test. Nie je známe, či sa zanubrutinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka, a neboli vykonané žiadne predklinické štúdie. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Dojčenie sa musí počas liečby Brukinsou ukončiť.

Pacienti súbežne užívajúci lieky, ktoré silne alebo stredne silne inhibujú cytochróm P450 (CYP3A4), majú vyššiu expozíciu ZANU, a tým pádom vyššie riziko toxicity. Naopak súbežné užívanie ZANU s induktorami CYP3A4 predstavuje riziko neúčinnosti liečby z dôvodu zníženia plazmatickej koncentrácie ZANU.

Zvýšená pozornosť má byť venovaná pacientom, ktorí prekonalí vírus hepatitídy B, keďže ZANU môže doceliť opätovnú aktivitu vírusu [17].

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 informovaného 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): Mgr. Filip Tomek
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Autorka: Mgr. Zuzana Katona, PhD.
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc., MUDr. Matej Pálenčár

Podpora

Klinickí odborníci:
Odborníčka A: MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Odborníčka B: MUDr. Natália Štecová

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

Katona Z., Seliga L., Tomek F., Kozak D., Palencar M.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) v 1. línii liečby dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 53A; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a 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 EUnetha (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Brukinsa a jeho prílohy; ID konania 29317; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29317>
- [2] Lymfómová skupina Slovenska; Stratégia liečby malígnych lymfómov Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. Onkol. Supl. 1/2018; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [3] UpToDate; Rai R. K., Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, 2023; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma/print?source=related_link
- [4] UpToDate; Rai R. K., Stilgenbauer S. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia, 2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia#H1604477>
- [5] NIHO; 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.
- [6] UpToDate; Rai, K. R., Stilgenbauer S., Aster J. C. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, 2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma>
- [7] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019.
- [8] Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):684-701. doi:10.1038/s41571-019-0239-8.
- [9] Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):329-337. doi:10.1182/asheducation-2017.1.329.
- [10] ŠTDP; Čermák M., Rotíková L., Hikkel I., Urbán V. Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)/ malobunkového lymfómu z B-buniek (SLL); 2020; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [11] Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(5):460-473. doi:10.1056/NEJMr1908213.
- [12] Fresa A, Autore F, Galli E, et al. Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2021;10(21):5104. Published 2021 Oct 30. doi:10.3390/jcm10215104.
- [13] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2023 — June 12, 2023 NCCN.org; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
- [14] Performance status škály hodnotenia celkového zdravotného stavu pacienta) Linkos; dostupné 01/2024 z odkazu: <https://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/>
- [15] Lymfómová skupina Slovenska; Stratégia liečby malígnych lymfómov – Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov; Tretie, doplnené a prepracované vydanie, marec 2018; Onkológia – Supplement 1/2018; ISSN 1337-4435; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [16] Wolska-Washer A, Robak T. Zanubrutinib for the treatment of lymphoid malignancies: Current status and future directions. Front Oncol. 2023;13:1130595. Published 2023 Mar 23. doi:10.3389/fonc.2023.1130595
- [17] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Brukinsa; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_sk.pdf
- [18] EMA; Brukinsa; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>
- [19] EMA; Brukinsa; Summary of opinion (initial authorisation) Brukinsa zanubrutinib; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-brukinsa_en.pdf
- [20] EMA; Brukinsa Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/brukinsa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- [21] EMA; Brukinsa (zanubrutinib) Prehľad o lieku Brukinsa a prečo bol povolený v EÚ; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brukinsa-epar-medicine-overview_sk.pdf
- [22] NICE; Final draft guidance, Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia; zverejnené 10/2023; dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931/documents/674>
- [23] SÚKL; SUKLS120337/2023 BRUKINSA, CPS DUR - Žádost o stanovení maximální ceny výrobce a výše a podmínek úhrady LP; dostupné 09/2023 z odkazu: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=699006272
- [24] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023 – 31.10.2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202310>
- [25] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Imbruvica; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf

- [26] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Calquence; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf
- [27] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2023 – 28.2.2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202302>
- [28] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Venclyxto; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sk.pdf
- [29] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Gazyvaro; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_sk.pdf
- [30] klinická štúdia SEQUOIA (NCT03336333); dostupné 09/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336333>
- [31] Mikušková E a kol. Vybrané epidemiologické aspekty chronickej lymfocytovej leukémie na Slovensku – výsledky prierezovej štúdie. *Onkológia (Bratisl.)*, 2020;15(1):51-56.
- [32] SEER; Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); dostupné 09/2023 z odkazu: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
- [33] NCZI, Spotreba humánných liekov na základe údajov z účtu poistenca 2022, dostupné 09/2023 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
- [34] MZ SR; Zoznam liekov s úradne určenou cenou 1.11.2023 – 30.11.2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202311-lieky>
- [35] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Lemtrada, dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_sk.pdf
- [36] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kesimpta; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_sk.pdf
- [37] Protokol klinickej štúdie SEQUOIA; dostupné 01/2024 z odkazu: https://storage.googleapis.com/ctgov2-large-docs/33/NCT03336333/Prot_000.pdf
- [38] SEQUOIA Fact Sheet; BeiGene; dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.beigene.com/wp-content/uploads/2023/01/SEQUOIA-Fact-Sheet.pdf>
- [39] NICE; Committee papers 01 August 2023 – Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID5078]; dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10964>
- [40] Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):e106]. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
- [41] Shadman a kol, 2023. Zanubrutinib vs Bendamustine+ Rituximab in Patients With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Extended Follow-Up of the SEQUOIA Study. Presented at: 17th International Conference on Malignant Lymphoma; June 13-17, 2023; Lugano, Switzerland. Abstrakt č. 154.
- [42] klinická štúdia ELEVATE-TN (NCT02475681); dostupné 10/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681>
- [43] Aktualizovaný dokument s MAIC reportmi ZANU vs. AKA, IBR, VEN+OBI doplnený DR ako odpoveď na výzvu na opravu č. 1.
- [44] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, 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.* 2022;36(4):1171-1175. doi:10.1038/s41375-021-01485-x.
- [45] klinická štúdia ALLIANCE (NCT01886872); dostupné z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01886872>
- [46] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836.
- [47] klinická štúdia CLL14 (NCT02242942); dostupné 10/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242942>
- [48] Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 6-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY. *Hematol Oncol.* 2023;41(S2):58-60.
- [49] Munir T, Shadman M, Robak T, et al. P639: ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. *Hemasphere.* 2023;7(Suppl):e15364af. Published 2023 Aug 8. doi:10.1097/01.HS9.0000969460.15364.af; dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10429085/pdf/hs9-7-e15364af.pdf>
- [50] Ghia P, Barnes G, Yang K, et al. Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab [published online ahead of print, 2023 Sep 27]. *Curr Med Res Opin.* 2023;1-7. doi:10.1080/03007995.2023.2262381
- [51] Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies [published correction appears in *Blood Adv.* 2022 Sep 13;6(17):4983]. *Blood Adv.* 2022;6(4):1296-1308. doi:10.1182/bloodadvances.2021005621.
- [52] klinická štúdia RESONATE-2 (NCT01722487); dostupné 11/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722487>
- [53] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836
- [54] Woyach JA, Rupperts AS, Heerema NA et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood* 138 (2021) 639-642, dostupné 02/2024 z odkazu: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121026306>

- [55] CADTH; CADTH Reimbursement Review Zanubrutinib (Brukinsa); dostupné 04/2024 z odkazu: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0310-Brukinsa_combined.pdf
- [56] CADTH; Recommendation and Reasons; CADTH Reimbursement Recommendation Zanubrutinib (Brukinsa); dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/zanubrutinib-1>
- [57] CLL14; protokol klinickej štúdie; dostupné 11/2023 z odkazu: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/42/NCT02242942/Prot_001.pdf
- [58] NICE; Committee papers 19 October 2023 – Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID5078]; dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10964/documents>
- [59] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836.
- [60] Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4049-4060. doi:10.1200/JCO.21.01181.
- [61] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236. doi:10.1056/NEJMoa1815281
- [62] Vijayakumar A, Sharon EV, Teena J, Nobil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *J Basic Clin Pharm.* 2014;5(2):49-53. doi:10.4103/0976-0105.134984.
- [63] McCarthy K, Avent M. Oral or intravenous antibiotics?. *Aust Prescr.* 2020;43(2):45-48. doi:10.18773/austprescr.2020.008.
- [64] Thomas J, About IV Therapy. *Care Options for Kids*; dostupné 01/2024 z odkazu: <https://careoptionsforkids.com/blog/what-is-iv-therapy>.
- [65] klinická štúdia RESONATE (NCT01578707); dostupné 02/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707>
- [66] klinická štúdia MURANO (NCT02005471); dostupné 01/2024 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471>
- [67] Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798. doi:10.1038/s41375-019-0602-x.
- [68] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291. doi:10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
- [69] Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia [published correction appears in *Nat Commun.* 2023 Oct 23;14(1):6724]. *Nat Commun.* 2023;14(1):2147. Published 2023 Apr 18. doi:10.1038/s41467-023-37648-w
- [70] Seymour JF, Kippis TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood.* 2022;140(8):839-850. doi:10.1182/blood.2021015014.
- [71] O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am J Hematol.* 2019;94(5):554-562. doi:10.1002/ajh.25436.
- [72] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2023 – 30.4.2023; Časť A: Zoznam liekov; dostupné 02/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>
- [73] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2023 – 30.11.2023; Časť A: Zoznam liekov; dostupné 02/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202311>
- [74] MZ SR, 1.02.2024 – 30.02.2024; Časť B: Indikačné obmedzenia; dostupné 01/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>
- [75] MZ SR; Portál kategorizácie; Konanie k návrhu 22010 (Liek Venclxyto na liečbu pacientov s doposiaľ neliečenou CLL) dostupné 02/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22010>
- [76] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; dostupné 02/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [77] Union; Katalóg prípadových paušálov pre rok 2024; dostupné 02/2024 z odkazu: <https://www.union.sk/?s=pripo%C4%8Ditate%C4%BE%C3%A9+polo%C5%BEky+2024>
- [78] MZ SR; CKS DRG Základné sadzby pre rok 2024; dostupné 02/2024 z odkazu: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338
- [79] MZ SR; CKS DRG; Medicínska oblasť; Katalóg prípadových paušálov; KPP_2024_v1.2 (xlsx, 472 kB); dostupné 02/2024 z odkazu: <https://statics.teams.cdn.office.net/evergreen-assets/safelinks/1/atp-safelinks.html>
- [80] MZ SR; 1.02.2024 – 30.02.2024; Časť A: Zoznam liekov; dostupné 01/2024 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>
- [81] Chudej J, Guman T. Výskyt chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) na Slovensku v roku 2021. Published online July 10, 2021; dostupné 01/2024 z odkazu: http://www.hematology.sk/docs/Epidemiologia_CLL_2021_09.2021.pdf
- [82] Knauf W and Re D. Chronic Lymphocytic Leukemia: Raising Expectations in the Treatment of Elderly Patients. 2015 *J Leuk*, 3:2. dostupné 02/2024 z odkazu: <https://www.longdom.org/open-access-pdfs/chronic-lymphocytic-leukemia-raising-expectations-in-the-treatment-of-elderly-patients-2329-6917-1000181.pdf>
- [83] MZ SR; Portál kategorizácie; Konanie k návrhu 27156 (Liek Imbruvica (280 mg) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu pacientov s doposiaľ neliečenou CLL) dostupné 01/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27156>
- [84] MZ SR; Portál kategorizácie; Konanie k návrhu 27157 (Liek Imbruvica (420 mg) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu pacientov s doposiaľ neliečenou CLL) dostupné 01/2024 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27157>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Klinická odborníčka A

Liečivo zanubrutinib (liek Brukinsa) na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie a Waldenströmovej makroglobulinémie

Indikácia A: Liečivo zanubrutinib na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL):

- a) s komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu,
- b) s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p.

Indikácia B: Liečivo zanubrutinib na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou:

- a) ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby,
- b) s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p.

Indikácia C: Liečivo zanubrutinib na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov, u ktorých nie je vhodné použiť chemoimunoterapiu.

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 je 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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho 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	MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Názov organizácie	Národný onkologický ústav Oddelenie onkohematológie II, Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Pracovná pozícia	Primárka OOH II, KOH NOÚ V rámci SHaTS – vedenie pracovnej skupiny pre leukémie, členka Lymfómnej skupiny
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	Indikácia A 1. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR aj CRI), ORR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progresion free)
---	---

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>survival PFS), DOR (z angl. duration of response; trvanie odpovede – tento parameter máme menej zaužívaný, porovnávame nepriamo údaje pomocou PFS), kvalita života (HRQoL), ale napr. pre nás je u CLL dôležitý aj údaj TTNT (time to next treatment).</p> <p>2. 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).</p> <p>V súčasnosti CIT – BR a FCR – už nie sú štandardom liečby (Predstavujú len možnosť u časti pacientov s mutovaným IgVH a v špecifickej situácii. V odbornej verejnosti je v súčasnosti viditeľný odklon k liečbe VO pre jej bezpečnosť z hľadiska imunosupresie a sekundárnych malignít v porovnaní s FCR). Efekt liečby v ramene so zanubrutinibom je porovnateľný s inými BTKi: 82,4 % pacientov je v 42 mesiaci bez progresie. Medián PFS s mediánom FU 43.7 mesiaca nebol dosiahnutý a nie je zatiaľ rozdiel v kohortách podľa stavu mutácie <i>IgHV</i>. Je vysoko efektívny aj pri aberáciách <i>TP53</i>.</p> <p>3. V súčasnosti sa nedá definitívne povedať/odhadnúť, či je zanubrutinib v 1. línii efektívnejší ako ibrutinib, aj keď nepriamo porovnanie s Resonate 2 hovorí o non inferiorite. Určite je potrebné dlhšie sledovanie a neexistuje v 1. línii head to head štúdia. Z nepriamych analýz štúdií ale vyplýva jednoznačne klinický prínos – vysoká efektivita, nižšia kardiálna toxicita a všeobecne lepšia tolerancia lieku. Platí to aj v prípade intolerancie ibrutinibu (s nutnosťou prerušenia) a následnej liečby zanubrutinibom.</p>
	<p>Indikácia B</p> <p>1. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR aj CRi), ORR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progression free survival PFS), kvalita života (HRQoL), TTNT (time to next treatment) + ako v A.</p> <p>2. Z klinického hľadiska za signifikantný prínos považujeme, ak je efekt porovnateľný alebo lepší ako kontinuálna liečba BTKi – ibrutinibom (akalabrutinib stále nemáme v SR t. č. k dispozícii) alebo ako liečba fixnou kombináciou VO (venetoklax + rituximab). Zanubrutinib v štúdií Alpine s mediánom sledovania 29,6 mes dosiahol superioritu: v 24. mesiaci odhadované PFS 79,5 % oproti ramenu s ibrutinibom PFS 67, 3 %. V štúdií MURANO bol v ramene V+R 2 ročný odhad PFS 84,9 %. Štúdie sú ale priamo neporovnateľné – iné kohorty pacientov.</p> <p>3. Klinický prínos vidíme nielen vo vyššej efektivite oproti ibru, ale hlavne v zmysle nižšej kardiálnej toxicity. V situácii opakovaného relapsu - hlavne pri refrakterite a včasnom relapse (do 36 mesiacov), je logisticky tendencia prejsť na kontinuálnu Th (dochádza ku klonovej evolúcii – komplexný karyotyp, aberácie <i>TP53</i>, rozvoju rezistencie): BTKi alebo následne po zlyhaní kontinuálneho BTKi na venetoklax v monoTh. Veľmi je dôležitá nízka off target toxicita liekov, lebo niektorí pacienti na nej budú dlhodobo (roky).</p>

	<p>Neskorý relaps predstavuje v budúcnosti stále parketu pre fixné režimy a re-treatment – samozrejme už v zmysle cieľovej liečby, nie CIT.</p>
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR aj CRi), celkové odpovede ORR - vrátane VGPR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progresion free survival PFS), DoR, kvalita života. 2. Z klinického hľadiska za signifikantný prínos považujeme, ak je efekt porovnateľný alebo lepší ako kontinuálna liečba aktuálne dostupného BTKi – ibrutinibu. 3. Klinický prínos vidíme nie v mierne vyššej efektívite oproti ibru, ale hlavne v signifikantne nižšej toxicite spojenej s triedou BTKi (AF, hypertenzia, krvácanie, hnačky) Aj tu je veľmi dôležitá nízka off target toxicita z dôvodu dlhodobej liečby.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré. 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odhadujem, že v SR je v 1. línii okolo 190 pacientov s potrebou liečby (de novo + progresia z ww). V predchádzajúcom posudku (IV) som odhadla okolo 173 pacientov s potrebou liečby bez del 17p alebo bez mutácie TP53. Kohorta s aberáciou TP53 predstavuje v štúdiách okolo 7-12 % iníciaľne pri dg. Keďže máme na výber z 2 BTKi (ibru + akala) a fixnej kombinácie VO, je to na ošetrojúcom lekárovi + podľa nastavenej legislatívy a podľa indikačné obmedzenia na centrá. NCCN odporúčania vydali stanovisko k výberu kontinuálneho BTKi v 1. línii – v prospech akalabrutinibu a zanubrutinibu. Ak vynecháme možnosť CIT a ak to rozdelíme podľa možností kategorizácie v SR – v prípade zanubrutinibu – ide o cca 50 pac./ročne, s tým, že je predpoklad ústupu ibrutinibu v monoterapii z 1. línie. Nezohľadňujem tu mutačný stav IgHV a kondíciu pacienta. Všeobecne pacientov pod 65 rokov je len okolo 29 %. Pomer IgHV je mutovaný vs nemutovaný v rozsahu 35-45 % vs 65-55 %. U mutovaného stavu IgHV sa preferuje fixný režim VO. V legislatívnom riešení je fixný režim IV. Výhodou fixných režimov je zníženie toxicity v porovnaní s kontinuálnou liečbou. V 1. línii je u del 17p / mut TP53 BTKi preferovaný režim. 2. <ul style="list-style-type: none"> - Kontinuálny režim BTKi je preferovaný u pacientov s del 17p alebo s mutáciou TP53. - Čím má pacient včasnejší relaps/ refrakteritu, o to viac narastá teoretické očakávanie prínosu kontinuálnej blokády signalizačných dráh. - Pre pacientov s kardiálnou komorbiditou je zanubrutinib výbornou alternatívou. <p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podľa medzinárodných údajov by malo byť relabujúcich pacientov s potrebou liečby v SR ročne okolo 207 pri odhadovanej prevalencii 2050 (Orphanet: 1-5/10 000, rešerš literatúry: rozsah v literatúre je 27-49.5/100 000 – t. j. rozptyl 1485-2722). Všeobecne RR pacientov by malo byť cca o 2-5% viac ako liečených v 1. línii. Z viacerých zdrojov + údajov z centier, napriek vyšším údajom prevalence v registroch v SR z rôznych dátumov (interferuje dg

	<p>ALL - je v tomto prípade málo početná skupina), sme nepotvrdili tak vysoký počet RR pacientov. Aj na základe údajov o počte liečených RR pacientov ibrutinibom z rokov 2017 až 2021 nedochádza k takému nárastu liečených (úlohu zohráva aj vyšší vek cieľovej populácie) pri takejto odhadovanej incidencii relapsu CLL.</p> <p>Odhadujem okolo (160-) 180 pacientov s RR CLL – z toho:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klonová evolúcia – aberácie <i>TP53</i> – odhad 25 % z celej kohorty - (40 –) 45 pacientov. - Včasný relaps bez aberácií <i>TP53</i> – t. j. do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby – odhad približne (48 –) 54 pacientov vhodných na cieľovú liečbu. <p>Celkovo odhadujem počet RR CLL – refraktérna a relaps do 36 mesiacov okolo 99 pacientov ročne.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keďže je možnosť výberu medzi liekmi – zanubrutinib cca 33 pac/ročne. - Nemám žiadne exaktné údaje o prevalencii relapsov v SR, liečených pacientoch a časovom faktore relapsu. Presné údaje o relapse a liečených pacientoch majú zdravotné poisťovne. - V SR je nesprávne kategorizovaná hranica včasného relapsu 18 mesiacov. Tento údaj nemá žiadne podloženie v evidence based, bol len arbitrárne a nesprávne určený. V iniciálnych guidelines bol pred mnohými rokmi včasný relaps definovaný iniciálne ako 24-36 mesiacov, definitívne bola medzinárodne akceptovaná hranica 36 mesiacov (platí už roky). <p>2. Ako A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontinuálny režim BTKi je preferovaný u pacientov s del 17p alebo s mutáciou <i>TP53</i>. - Čím má pacient včasnejší relaps, o to viac je teoretické očakávanie prínosu kontinuálnej blokády signalizačných dráh. - Pre pacientov s kardiálnou komorbiditou je zanubrutinib výbornou alternatívou.
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WM je veľmi indolentné orphan NHL s odhadovanou incidenciou v Európe okolo 1/100 000 obyv na rok. V SR na základe niektorých údajov odhadujem len 0,8/100 000 – t. j. okolo 44 pacientov ročne. Ide o veľmi indolentné ochorenie a prevalencia je u nás neznáma. Odhadujem na základe informácií z centier - prevalencia liečených pacientov v 1. línii môže byť okolo 20-25 pacientov ročne. V 2. línii je odhad na cca 10- 15 pacientov ročne. Na zanubrutinib – cca 5-10 pacientov ročne. <p>2. Kardiálna komorbidita.</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Indikácia A nie je</p>
	<p>Indikácia B nie je</p>
	<p>Indikácia C nie je</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je vsúčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p>	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mnohí pacienti s CLL 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

<ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)? 	<p>s nárastom LAP a leukocytózou náhle – najčastejšie k hematológovi, onkológovi, ale je odosielaný aj podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov (ORL, infektológ ...). V prípade typického klinického obrazu stačí realizovať len vstupný KO + náter + prietokovú cytometriu periférnej krvi, pokiaľ je pacient na watch and wait. Ak má pacient len uzlinovú prezentáciu realizujeme povinne aj histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny v rámci dif dg iných typov lymfómov a kostnú dreň.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. V 1. línii sa rozhodujeme hlavne podľa genetiky – del17p/ mut TP53, mutačného stavu <i>IgHV</i> a výkonnosti: <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib, akalabrutinib: preferované pri del 17p/ mut TP53, ale účinné vo všetkých podskupinách. Minulý rok boli vydané pre ibrutinib nové bezpečnostné hlásenia – KVS toxicita – hlave FA, 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 + už aj pacientov v 1.línii. - venetoklax + obinutuzumab (VO): účinné vo všetkých podskupinách – medián PFS v 24 mesiaci celej kohorty je 88,2 %, v 48 mes 74 %, t. č. sú údaje odhad PFS v 5. roku 62,6 %, v 6. roku 53,1 %. - VO: 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). Pacienti po ukončení fixnej liečby rýchlejšie progredujú, ako keď sú kontinuálne liečení. - Chemoimunoterapia CIT - FCR, BR – už nie je zlatý štandard liečby. V SR dokonca režim BR ani nebol v minulosti akceptovaný ako komparátor pre legislatívne procesy v SR, napriek tomu že sme ho mali v štandardných postupoch ako odborníci a podávali na výnimky od roku 2010. Považovali sme režimy s chlorambucilom za inferiórne (hlavne s rituximabom za zbytočný) oproti BR a ako komparátor bol z nášho hľadiska chlorambucil neefektívny. Kým sa z hľadiska iných dokončených štúdií fázy III stal „akceptovaným“ komparátorom v SR, už dávno platili iné guidelines. CIT je stále dobrou možnosťou pri mutovanom <i>IgHV</i> - pre skupinu „fit“ pacientov. Časť opinion leaderov vo svete dáva prednosť VO (chemo-free) pre potenciál purínových analógov (fludarabín) k rozvoju MDS/AML, poruche imunity a sekundárnym malignitám. 3. V súčasnosti ŠDTP v SR nie sú aktualizované, ale 2011 som vydala malý manuál CLL + existujú guidelines Lymfómovej skupiny – posledná CLL 2017 – t. č. neaktualizované. V liečbe sa riadime podľa ESMO alebo NCCN – podľa platnej aktualizácie – teraz hlavne 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 (36 mes) hovoríme o včasnom, inak o neskorom relapse. V prípade „no response“ alebo relapsu do 6 mesiacov od ukončenia (x) línie hovoríme o refrakterite.
---	--

	<p>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 (ide o prechodnú cytoredukciu) a sú tak vystavení nadmernej toxicite chemoterapie (okrem iného sa redukuje významne schopnosť regenerácie KD).</p> <p>Ďalej sa riadime podľa genetiky – del17p/ mut TP53, výkonnosti a podľa typu predchádzajúcej liečby.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Používame kontinuálne ibrutinib, fixný režim venetoklax + rituximab alebo po zlyhaní ibrutinibu kontinuálny venetoklax v monoterapii. - Akalabrutinib zatiaľ nemáme k dispozícii. - Retreatment BR je možný pri veľmi neskorom relapse (špecifická situácia + mutovaný <i>IgVH</i>). - FCR sa považuje pri relapse za absolútne nevhodný režim – hlavne v prípade jeho predchádzajúceho podania a následnú kumulatívnu toxicitu. - CAR-T nemáme k dispozícii. - Nekovalentné BTKi nie sú k dispozícii (pirtobrutinib). <p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacient je už v dispenzarizácii centra alebo v rajóne u ošetrojúceho hematológa a má pravidelné klinické kontroly. 2. 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. Platí tak ako v Indikácii A. Rozhodujeme sa aj podľa klonovej evolúcie – podľa genetiky – del17p/ mut TP53 a výkonnosti: <p>Používame kontinuálne ibrutinib alebo fixný režim venetoklax + rituximab alebo po zlyhaní ibrutinibu kontinuálny venetoklax v monoterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akalabrutinib zatiaľ nemáme k dispozícii. - Retreatment BR je možný pri veľmi neskorom relapse (špecifická situácia + mutovaný <i>IgVH</i>). - FCR sa považuje pri relapse za absolútne nevhodný režim – hlavne v prípade jeho predchádzajúceho podania a následnú kumulatívnu toxicitu. <ol style="list-style-type: none"> 3. Platí ako A. 4. Platí ako v bode 2 – meníme liečbu podľa toho, čo mal pacient v predchádzajúcej línii. <ul style="list-style-type: none"> - CAR-T liečba nie je k dispozícii. - Nekovalentné BTKi nie sú k dispozícii (pirtobrutinib). <p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pri tlejúcom / indolentnom WM je častejšie v rámci rôznych vyšetrení detegovaná monoklonová gamapatia. MGUS sú štandardne odosielané k hematológom - realizujeme dif dg MGUS s potrebnými vyšetreniami (KD, skelet, CT). V prípade dostupnosti lymfatickej uzliny (nemusí byť LAP) realizujeme extirpáciu LU v rámci rozlíšenia iných lymfoproliferácií a vždy je povinné komplexné vyšetrenie KD + BCH. Môže byť ale problém v diagnostike a prvé symptómy
--	--

	<p>môžu byť nešpecifické – slabosť, nechutenstvo, chudnutie, teplota, potenie a/ alebo polyneuropatia alebo bolesti skeletu – v riešení neurológov. Vysoká hladina IgM interferuje s koaguláciou a spôsobuje aj hyperviskozitu (porucha zraku, sluchu, závrate, krvácanie). Niekedy IgM funguje ako kryoglobulín alebo spôsobuje amyloidózu. Všeobecne paraproteín môže spôsobiť poruchu ktoréhokolvek orgánu.</p> <p>Pacient je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie (ak ju pacient má) lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Ibrutinib 3. V súčasnosti ŠDTP v SR nie sú aktualizované. 4.
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikácia A</p> <p>CIT mohli aplikovať posledné roky (5 r?) aj rajóny, preskripcia cieľovej liečby (ibrutinib, venetoklax) bola viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach. Nie všetky pracoviská v indikačných obmedzeniach sa kryjú s centrami v SR.</p> <p>Niektorí pacienti boli nastavení a liečení v spolupráci centrum + rajón. Akalabrutinib nemá obmedzenie na centrá.</p> <p>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 toxicity niekedy problémom – dochádza k pre- alebo poddávkovaniu.</p> <p>Ak nie je súlad v obmedzeniach, teoreticky všetci hematológovia majú právo podľa guidelines všetkých pacientov nastaviť v 1. línii napr. na kontinuálny akalabrutinib, bez ohľadu na iné aspekty.</p> <p>Indikácia B Ako A</p> <p>Indikácia C</p> <p>CIT mohli aplikovať posledné roky aj rajóny, preskripcia cieľovej liečby (ibrutinib, venetoklax) bola viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach. Nie všetky pracoviská v indikačných obmedzeniach sa kryjú s centrami v SR.</p> <p>Niektorí pacienti boli nastavení a liečení v spolupráci centrum + rajón. + problémy nastavovania ako A</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Indikácia A</p> <p>Vzhľadom k medzinárodnej incidencii CLL sa asi časť pacientov nedostane k liečbe – nevieme ktorí.</p> <p>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 leukeranom.</p> <p>Problém môže byť nedostupnosť lôžka pri nastavovaní na venetoklax. Naozaj občas vidíme tumor lysis. Táto komplikácia patrí na špecializované pracoviská.</p> <p>Indikácia B Detto</p> <p>Indikácia C detto</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Indikácia A</p> <p>Možnosť voľby optimálneho preparátu predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti – aj účinnosťou + zníženie toxicity pri kontinuálnom podávaní.</p> <p>Indikácia B detto</p> <p>Indikácia C detto</p>

G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Indikácia A 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.
	Indikácia B 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.
	Indikácia C 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?	<ul style="list-style-type: none"> • 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:	
<ul style="list-style-type: none"> • Bol by vhodný štandardný postup akceptovaný celým spektrom odborníkov a platcov, ktorí participujú na poskytovaní ZS • 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!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Klinická odborníčka B

Liečivo zanubrutinib (liek Brukinsa) na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie a Waldenströmovej makroglobulinémie

Indikácia A: Liečivo zanubrutinib na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL):

- a) s komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu,
- b) s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p.

Indikácia B: Liečivo zanubrutinib na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou:

- a) ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby,
- b) s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p.

Indikácia C: Liečivo zanubrutinib na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov, u ktorých nie je vhodné použiť chemoimunoterapiu.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>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>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	MUDr. Natália Štecová
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Klinika hematológie a onkohematológie
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	Indikácia A
<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta – zlepšenie kvality života, minimum nežiadúcich účinkov počas liečby, predĺženie života. Príbližne prežívanie pacientov s CLL prežívanie bežnej populácie, čo sa vďaka novým liekom stáva realitou. 2. Kompletná hematologická remisia s čo najdlhším trvaním, bez relapsu alebo progresie ochorenia minimálne 5 rokov, MRD negativita

<p>v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>3. Na základe výsledkov mnohých publikovaných štúdií a dlhoročných klinických skúseností s ibrutinibom (IBRU), ako aj kratšie skúsenosti s acalabrutinibom (ACALA) je zrejmé, že lieky zo skupiny inhibítorov brutonovej tyrozinkinázy (iBTK) majú významný klinický prínos oproti klasickej imunochemoterapii (FCR, BR). V rámci tejto liekovej skupiny sa jednotlivé lieky líšia v účinnosti a vo výskyte nežiadúcich účinkov, ktoré sú typické pre túto liekovú skupinu, ako sú srdcové arytmie, hypertenzia a krvácivé prejavy.</p> <p>Hodnotené liečivo preukázalo v klinickej štúdii pri 30 mesiacoch sledovania zlepšenie výsledkov prežívania bez progresie oproti IBR, tzn. 84,9 vs. 77,6 % a tento efekt pretrvával aj po 36 mesiacoch a tiež v podskupine vysokorizikových pacientov s mutáciou TP53 a del. 17p. Na liečbu zanubrutinibom (ZANU) pozitívne odpovedalo 86,2%, na IBR 74,2% a na ACALA 81%. Výskyt srdcových arytmií a hypertenzií ťažšieho stupňa (stupeň 3 a 4) bol pri ZANU nižší - fibrilácia predsiení 2,5 % , hypertenzia 15 %. Porovnanie výskytu krvácivých prejavov pri jednotlivých iBTK nie je pravdepodobne dostatočne zmapované, keďže v bežnej praxi sa im neprisuduje veľký význam, sú pri správnom menežmente ľahké a dajú sa dobre riešiť.</p> <p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta – zlepšenie kvality života, minimum nežiadúcich účinkov počas liečby, predĺženie života. Priblížiť prežívanie pacientov s relapsom CLL do 36 mesiacov prežívaniu bežnej populácie. 2. Kompletná , alebo stabilná parciálna hematologická remisia s čo najdlhším trvaním, bez relapsu alebo progresie ochorenia minimálne 3 roky. 3. Keďže v relapse do 36 mesiacov v 2.línii nemáme k dispozícii cieľnú účinnú liečbu a musíme improvizovať, môžeme od hodnoteného ZANU očakávať významný klinický prínos v porovnaní s doterajšími klasickými možnosťami (FCR, BR). <p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta – zlepšenie kvality života, minimum nežiadúcich účinkov počas liečby, predĺženie života. Priblížiť prežívanie pacientov s WM prežívaniu bežnej populácie. 2. Kompletná , alebo stabilná parciálna hematologická remisia s čo najdlhším trvaním, bez relapsu alebo progresie ochorenia minimálne 3 roky. 3. Možno očakávať klinický prínos na základe výsledkov klinických štúdií, v ktorých ZANU dosahoval viac celkových liečebných odpovedí oproti IBRU (v 1.línii 95% vs 89%) a viac kompletných remisí (v 1.línii 26% – v relapse 29% vs 12-20% pri IBRU), čo je predpokladom dlhšieho prežívania s lepšou kvalitou života.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré. 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nemám informácie o počtoch pacientov v jednotlivých centrách na Slovensku, neviem odhadnúť počet, ale čím viac možností liečby v prvej línii pre definovanú skupinu pacientov bude k dispozícii, tým menej pacientov bude indikovaných na daný liek 2. Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie. Najviac by mali profitovať pacienti s vysokorizikovou genetikou, ale vysoká účinnosť je aj u ostatných pacientov.

	<p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> Nemám informácie o počtoch pacientov v jednotlivých centrách na Slovensku, neviem odhadnúť počet, ale čím viac možností liečby v relapse do 36 mesiacov pre definovanú skupinu pacientov bude k dispozícii, tým menej pacientov bude indikovaných na daný liek. V súčasnosti u pacientov s RR CLL do 36 mesiacov nemáme adekvátnu cieleňú liečbu, takže ZANU bude určite prínosom. Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie.
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> Nemám informácie o počtoch pacientov v jednotlivých centrách na Slovensku, neviem odhadnúť počet, ale čím viac možností liečby pre definovanú skupinu pacientov bude k dispozícii, tým menej pacientov bude indikovaných na daný liek. Celkovo pacientov s touto diagnózou je podstatne menej ako s CLL, ide o zriedkavé ochorenie, z nich odhadujem, že cca 70% by dostávalo ZANU a 30% inú liečbu. Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Indikácia A Liečivo nie je používané nad rámec SPC</p>
	<p>Indikácia B Liečivo nie je používané nad rámec SPC</p>
	<p>Indikácia C Liečivo nie je používané nad rámec SPC</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Existujú národné ŠDTP? Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)? 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> Ochorenie je diagnostikované v hociktorej hematologickej ambulancii štandardnými vyšetreniami: krvný obraz, vyšetrenie krvi prietokovou cytometriou, genetické vyšetrenie, biochémia, USG abdomenu, RTG hrudníka, v niektorých prípadoch aj vyšetrenie kostnej drene a CT vyš. lymfatického systému, veľmi ojedinele aj histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny. Venetoclax + obinutuzumab, ibrutinib, acalabrutinib (u nevhodných na plné dávky fludarabínu), výnimočne bendamustin + rituximab – starší s komorbiditami, FCR - u mladších bez nepriaznivej genetiky. Existujú, ale nie sú aktualizované, posledné sú z roku 2018 a sú prekonané, preto sa riadime medzinárodnými/ európskymi štandardami ESMO, sledujeme aj iné trendy, ako americké NCCN, španielske GELLC, nemecké ONKOPEDIA, kde sú silné pracovné skupiny. Závisí od toho, aká liečba bola použitá v prvej línii a čas do relapsu. Ak bol v prvej línii použitý IBR alebo ACALA a ide o včasný relaps (na Slovensku do 18 mesiacov), tak v 2.línii je väčšinou indikovaný venetoclax + rituximab, alebo bendamustin + rituximab. Na Slovensku je včasný relaps zdravotnými poisťovňami akceptovaný ako relaps do 18 mesiacov, čo je svetová rarita/ anomália, keďže vo všetkých uznávaných odporúčaní je včasný relaps do 36 mesiacov na základe vyššej účinnosti nových liekov. 18 mesiacov by sa mohlo vzťahovať na obsolentný Leukeran, ktorý je ako liečba absolútne nedostatočný a používa sa výnimočne u veľmi starých a moribundných pacientov a ide o historickú liečbu.

	<p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> Ochorenie je diagnostikované v hociktorej hematologickej ambulancii štandardnými vyšetreniami: krvný obraz , vyšetrenie krvi prietokovou cytometriou, genetické vyšetrenie, biochémia, USG abdomenu, RTG hrudníka, v niektorých prípadoch aj vyšetrenie kostnej drene a CT vyš. lymfatického systému, veľmi ojedinele aj histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny. IBRU (vo výkonnostnom stave ECOG 0-2, s absolútnym počtom neutrofilov $\geq 0,75 \times 10^9/l$ a s počtom krvných doštičiek $\geq 30 \times 10^9/l$, ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo u pacientov s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p, Venetoklax v kombinácii s rituximabom u dospelých pacientov s relabujúcou al. refraktérnou CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, vo výkonnostnom stave ECOG 1-2, s ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ a s počtom Tr $\geq 30 \times 10^9/l$: ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mes. od predch. liečby u pacientov s mutáciou TP53 alebo del17p. Monoterapia venetoklaxom je indikovaná na liečbu CLL: v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie TP53 u dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná alebo zlyhala liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora, alebo v neprítomnosti delécie 17p alebo mutácie TP53 u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala chemoimunoterapia, ako aj liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora. V relapse nad 36 mesiacov bendamustin + rituximab, FCR. Existujú, ale nie sú aktualizované, posledné sú z roku 2018 a sú prekované, preto sa riadime medzinárodnými/ európskymi štandardami ESMO, sledujeme aj iné trendy, ako americké NCCN, španielske GELLC, nemecké ONKOPEDIA, kde sú silné pracovné skupiny V relapse do 18 mesiacov Venetoclax + rituximab, alebo ibrutinib, v relapse nad 36 mesiacov bendamustin + rituximab, FCR
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> Závisí od edukovanosti lekára- hematológa v spádovej ambulancii, môže/ býva diagnostikované v hociktorej hematologickej ambulancii štandardnými vyšetreniami, ak si lekár nie je istý, posielajú na doriešenie do ambulancií našej kliniky, ale základné vyšetrenia sú vykonané v spáde v rôznom rozsahu, niektoré vedú vyšetriť celú paletu odporúčaných vyšetrení, niektoré ambulancie len časť z nich: krvný obraz , vyšetrenie krvi prietokovou cytometriou, genetické vyšetrenie, biochémia, USG abdomenu, RTG hrudníka, v niektorých prípadoch aj vyšetrenie kostnej drene a CT vyš. lymfatického systému, veľmi ojedinele aj histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny. Imunochemoterapia – Rituximab + cyklofosamid/ bortezomib/ dexametazon/prednison, bendamustin, alebo cielená liečba IBRU Existujú, ale nie sú aktualizované, posledné sú z roku 2018 a sú prekované, preto sa riadime medzinárodnými/ európskymi štandardami ESMO, sledujeme aj iné trendy, ako americké NCCN, španielske GELLC, nemecké ONKOPEDIA, kde sú silné pracovné skupiny Závisí od času do následnej línie, čím je kratší, tým musí byť následná liečba intenzívnejšia a s iným mechanizmom účinku, pridáva sa u niektorých pacientov autológna transplantácia kmeňových buniek (ak to umožňuje vek a komorbidity) . V niektorých prípadoch sa otočí poradie terapií podľa toho, čo bolo použité v prvej línii.
<p>B0004</p>	<p>Indikácia A Lieky zo skupiny iBTK (ibrutinib, acalabrutinib) administruje špecialista z odboru v centrách, ktoré sú definované v kategorizačných</p>

<p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>obmedzeniach. Starostlivosť je poskytovaná priamo v centre, alebo v spolupráci s rajónnym špecialistom v rozsahu, ktorý je individuálne odporúčaný lekárom centra, prebieha takmer výlučne ambulantným spôsobom.</p> <p>Indikácia B Lieky zo skupiny iBTK (ibrutinib, acalabrutinib) administruje špecialista z odboru v centrách, ktoré sú definované v kategorizačných obmedzeniach. Starostlivosť je poskytovaná priamo v centre, alebo v spolupráci s rajónnym špecialistom v rozsahu, ktorý je individuálne odporúčaný lekárom centra, prebieha takmer výlučne ambulantným spôsobom</p> <p>Indikácia C Lieky zo skupiny iBTK (ibrutinib, acalabrutinib) administruje špecialista z odboru v centrách, ktoré sú definované v kategorizačných obmedzeniach. Starostlivosť je poskytovaná priamo v centre, alebo v spolupráci s rajónnym špecialistom v rozsahu, ktorý je individuálne odporúčaný lekárom centra, prebieha takmer výlučne ambulantným spôsobom</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Indikácia A: Pacienti so štandardným a priaznivým genetickým rizikom, alebo pacienti v produktívnom veku, v dobrom klinickom stave, ktorí chcú naďalej pracovať, alebo pacienti zo vzdialených regiónov bez dostatočného sociálneho zázemia musia dostávať komplikovanú infúziu + tabletkovú liečbu, s nutnosťou dochádzania do centra, tzn. v našom prípade do ambulancií KHaOH Košice, čo ich obmedzuje v bežnom živote. Niektorí kvôli logistickým problémom (na krajnom východe veľmi častý problém) nedostávajú ani bazálnu liečbu rituximabom, pritom pri jednoduchej tabletkovej liečbe iBTK by bola kvalita ich života a výsledky liečby na oveľa vyššej úrovni.</p> <p>Indikácia B: Pacienti v relapse po viac ako 18 mesiacoch od poslednej liečby môžu dostávať len klasickú imunochemoterapiu FCR, alebo BR, ktorá vo svete už nie je uznávaná vôbec, alebo je odsúvaná ako úplne posledná možnosť (úroveň odporúčania III). Pritom by mohli profitovať z nových, cielených terapií, napríklad iBTK, ktoré sú účinnejšie ako klasická imunochemoterapia.</p> <p>Indikácia C Pacienti v prvej línii liečby, ktorí by mohli profitovať z nových, cielených terapií, ktoré sú účinnejšie ako klasická imunochemoterapia, ktorú dostávajú v prvej línii v súčasnosti</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Indikácia A Keďže skupina pacientov s CLL je veľmi rôznorodá, musíme pri výbere liečby zohľadňovať veľa premenných (vek, komorbidity a ich liečby, genetický profil, výkonnostný stav, rizikové skóre, sociálne zázemie, ako aj preferencie a možnosti pacienta), je nevyhnutné realizovať tzv. personalizovanú medicínu. Na to je potrebné dostatočne široké armamentárium účinných a bezpečných liekov, aby sme každému pacientovi vybrali liečbu na mieru. Hodnotené liečivo môže prispieť k tomuto zámeru.</p> <p>Indikácia Bako pri indikácii A</p> <p>Indikácia C.... ako pri indikácii A</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Indikácia A Vzhľadom k tomu, že ide o nový liek, sú potrebné vysoké odborné znalosti (prehľad v klinických štúdiách, reálnych klinických dátach zo sveta) a bohaté klinické skúsenosti s touto liekovou skupinou, mali by liečivo predpisovať atestovaní lekári z odboru Hematológia v centrách, ktoré sú definované aj pri iných iBTK. Naopak ibrutinib, vzhľadom na dĺžku jeho používania na Slovensku -takmer 10 rokov, by</p>

	<p>mohli už na odporúčanie lekára z centra predpisovať atestovaní špecialisti v rajónnych ambulanciách.</p> <p>Indikácia B...ako pri indikácii A</p> <p>Indikácia C.... Vzhľadom k tomu, že ide o nový liek a vzhľadom k závažnosti ochorenia WM, sú potrebné vysoké odborné znalosti (prehľad v klinických štúdiách, reálnych klinických dátach zo sveta) a bohaté klinické skúsenosti s touto liekovou skupinou, mali by liečivo predpisovať atestovaní lekári z odboru Hematológia v centrách, ktoré sú definované aj pri iných iBTK.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Upraviť definíciu včasného relapsu pri CLL z 18 mesiacov na 36 mesiacov. Na Slovensku je včasný relaps zdravotnými poisťovňami akceptovaný ako relaps do 18 mesiacov, čo je svetová rarita/ anomália, keďže vo všetkých uznávaných odporúčaní naprieč celým svetom je včasný relaps definovaný ako relaps do 36 mesiacov od poslednej liečby na základe vyššej účinnosti nových liekov. Mnoho pacientov preto nedostáva v druhej línii adekvátnu liečbu a sú minimálne diskriminovaní, a pravdepodobne aj poškodzovaní, keďže v 1.relapse/2.línii musíme improvizovať a podávať menej účinnú a toxickejšiu liečbu (FCR, bendaR), ktorá závažne atakuje na dlhú dobu imunitný systém pacienta (mesiace až viac ako rok) a je príčinou ťažkých infekcií, čo je hlavná príčina úmrtnosti pri CLL • Nákladovosť liečby – oprávnenosť ceny
<p>1. Na aké obdobie je možné predpísať akalabrutinib a ibrutinib (napr. na mesiac/na 3 mesiace/na 6 mesiacov dopredu)? Je predpis lieku viazaný na kontrolu pacienta? (doplnené z emailovej komunikácie zo dňa 01.02.2024)</p> <p>2. Ako často chodia pacienti s CLL (1. lúnia liečby) na kontrolu k ošetrojúcemu lekárovi/do špecializovaného centra? (doplnené z emailovej komunikácie zo dňa 01.02.2024)</p> <p>3. Môže nastať situácia, že sa pacientovi predpisuje liek bez potreby kontroly, ktoré môžu byť menej časté? (doplnené z emailovej komunikácie zo dňa 01.02.2024)</p>	<p>1. Všetky lieky viazané na súhlas zdravotnej poisťovne, tzn. aj akalabrutinib aj ibrutinib sa môžu predpisovať len na jeden mesiac liečby, ibrutinib pre Dôveru sa nedá vôbec predpísať na recept, pretože ZP posielala liek fyzicky do centra do nemocničnej lekárne.</p> <p>2., 3. Predpis lieku je vo väčšine prípadov viazaný na kontrolu, najmä v úvodných mesiacoch, pol roka a pod., kým pacient nie je natoľko stabilizovaný, že sa môžu niektoré kontroly vynechať, ale vzhľadom k tomu, že ide o vážne lieky so širokým spektrom možných nežiadúcich účinkov, sú pravidelné kontroly každý mesiac napriek tomu žiaduce, aby sa sledovala možná toxicita a aby sa jej predišlo. Po stabilizácii stavu sa tieto kontroly môžu robiť aj u hematológa v mieste bydliska, ale predpis lieku je viazaný na meno lekára, ktorý požiadal o schválenie príslušnú ZP. Schvaľuje sa väčšinou na tri mesiace, o schválenie môže požiadať aj spádový hematológ na naše odporúčanie, ale nie všetci hematológovia v rajónoch si na to trúfajú, pretože sa viac venujú transfuziológii, alebo poruchám zrážania, nie onkohematológii.</p>
• Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potreba sprístupňovania nových cielených liekov na liečbu vo všetkých troch indikáciách • Potreba personalizovanej medicíny pre vysokú variabilitu CLL: pacient môže byť nevhodný na IBRU napr. pre kardiálnu komorbiditu, ale ZANU by mohol dostať, alebo ak by netoleroval IBRU. • Vyššia účinnosť zanubrutinibu (oproti ibrutinibu viac liečebných odpovedí, dlhšie prežívanie bez progresie, viac MRD negatívít), vplyv na celkové prežívanie zatiaľ bez jednoznačnej odpovede pre krátkosť trvania follow up zanubrutinibu (pri CLL je mFU 29,9 mes.), ibrutinib má už viac ako 8 ročné sledovanie a výsledky. • Dokumentovaná nižšia kardiotoxicita ZANU v klinických štúdiách • Nie je dostatok liečebných možností najmä pre pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL a pri Waldenströmovej makroglobulinémii. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia, ktorá by nemala konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia, ktorá by mala konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva zanubrutinib komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z., 3 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 4 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie týkajúci sa predmetnej indikácie je popísaný nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď držiteľa registrácie	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Dátum zverejnenia výzvy: 30.08.2023	Dátum odpovede: 06.09.2023	
Doplniť farmako-ekonomický model nákladovej efektívnosti.	DR požadované doplnil.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu č. 1 podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď držiteľa registrácie	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Dátum zverejnenia výzvy: 23.10.2023	Dátum odpovede: 22.11.2023	
Upraviť návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek a štandardnú dávku liečiva v súlade s maximálnou úhradou vo verejnej lekárni vychádzajúcej z európskej referenčnej ceny a aplikovať do modelu nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet.	DR návrh maximálnej výšky úhrady za ZANU upravil a použil ju v modeli nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať a doplniť FER o informácie týkajúce sa dodatočne dodaných FEM.	DR FER aktualizoval.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť porovnanie najnovších výsledkov účinnosti ZANU voči BR zo štúdie SEQUOIA (DCO marec 2022 alebo novší) a aktualizované porovnanie zahrnúť do modelu nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet.	DR aktualizoval výsledky štúdie SEQUOIA (DCO október 2022), no neaktualizoval farmako-ekonomické modely, pretože režim BR nepovažuje za relevantný komparátor. Odvoláva sa na zahraničné odporúčania, podľa ktorých režim BR nepatrí medzi štandard liečby (NCCN). Poukazuje na skutočnosť, že na Slovensku je dostupná liečba AKA, IBR a VEN+OBI hrazená zo zdrojov verejného zdravotného poistenia.	Odpoveď akceptujeme. Režim BR nepovažujeme za relevantný komparátor v súlade so zahraničnými odporúčaniami a s odpoveďami klinických odborníkov, ktoré uviedli, že režim BR sa v súčasnej klinickej praxi (takmer) nevyužíva.
Doplniť porovnanie najnovších výsledkov účinnosti a bezpečnosti ZANU (štúdia SEQUOIA DCO v marci 2022, alebo novší) voči relevantnému komparátoru VEN+OBI. Zahrnúť aktualizované porovnanie do modelu nákladovej efektívnosti a do modelu dopadu na rozpočet.	DR požadované doplnil.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť nepriame porovnanie najnovších výsledkov účinnosti a bezpečnosti ZANU (štúdia SEQUOIA dáta z DCO v marci 2022, alebo novšie) voči relevantným komparátorom AKA a IBR. Zahrnúť aktualizované nepriame porovnania do modelu nákladovej efektívnosti a do modelu dopadu na rozpočet.	DR požadované doplnil.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia e-mailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania žiadosti: 02.02.2024	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 07.02.2024	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Vysvetliť rozdiely v reportovaní klinických výsledkov BR v OS a PFS zo štúdie SEQUOIA (FER vs. [40]) s DCO v máji 2021. Ujasniť, ktoré dáta sú správne, prípadne či je medzi analýzami rozdiel.	DR vysvetlil, že oba výsledky mediánov OS a PFS sú správne, iba boli získané s využitím rôznych štatistických metód.	Odpoveď akceptujeme.