

Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

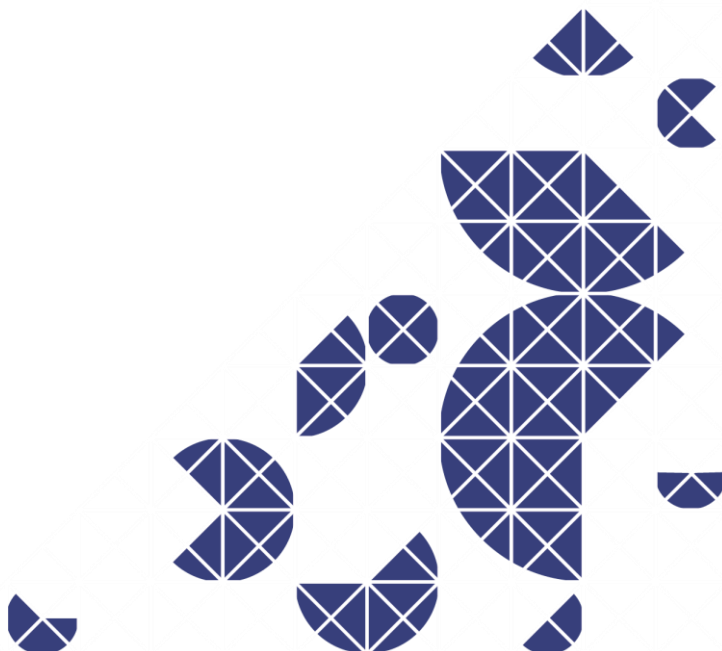
Číslo žiadosti:
29317

ATC skupina:
L01EL03

ŠÚKL kód:
9166D

Publikované dňa:
9.4.2024

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: 53B

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)	18
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)	20
3.4. Opis intervencie (B0001).....	23
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020).....	23
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020).....	23
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	23
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	24
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	24
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	25
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)	26
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	27
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti.....	27
4.2. Klinická účinnosť.....	28
4.3. Bezpečnosť.....	39
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	45
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	45
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	45
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	56
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	57
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	59
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	59
6.2. Základný scenár predložený DR	59
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	60
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	63

7.1. Zhrnutie hodnotenia etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov	63
7.2. Etická analýza	64
7.3. Organizačné aspekty	64
7.4. Sociálno-pacientske aspekty.....	65
7.5. Právne aspekty.....	66
8. Zdroje	68
9. Apendix	71
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	71
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	79
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	84
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	84
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	84
9.6. Validita klinických štúdií.....	87

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Systém určenia klinického štádia podľa Raia	18
Tabuľka 3: Systém určenia klinického štádia podľa Bineta	18
Tabuľka 4: Stav výkonnosti pacienta podľa ECOG stupnice	21
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	29
Tabuľka 6: Časový prehľad analýz výsledkov klinickej štúdie ALPINE	31
Tabuľka 7: Základné charakteristiky štúdií použitých v NMA2	32
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli mortalita	33
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli ORR	34
Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli DOR v populácii ITT	35
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli PFS	36
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií modelovania kriviek PFS a OS.....	48
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD (združené modelovanie).....	53
Tabuľka 14: Jednotkové náklady na liečivá použité v ekonomickom modeli	54
Tabuľka 15: Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena.....	55
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR	56
Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	57
Tabuľka 18: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	57
Tabuľka 19: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	59
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	60
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	60
Tabuľka 22: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu ZANU podľa NIHO.....	61
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na roky	62
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia	62
Tabuľka 25: NMA 2 Checklist validity	87

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre liečbu symptomatických pacientov s relapsom CLL.....	19
Obrázok 2: NCCN odporúčania pre liečbu pacientov s CLL bez mutácie TP53 a del17p.....	20
Obrázok 3: NCCN odporúčania pre liečbu pacientov s CLL s mutáciami TP53 a del17p.....	20
Obrázok 4: Algoritmus laboratórnych vyšetrení pri relapse/progresii CLL	21
Obrázok 5: Percentuálne podiely jednotlivých terapeutických režimov CLL v 2. línii v praxi na Slovensku	24

Obrázok 6: Schéma znázorňujúca štruktúru štúdie ALPINE spolu s časovým prehľadom vykonaných analýz výsledkov	30
Obrázok 7: Schéma siete využitej v NMA2	32
Obrázok 8: Kaplan-Meierova krivka OS pri mediáne sledovania 24,2 mesiacov	33
Obrázok 9: Kaplan-Meierova krivka OS pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov	34
Obrázok 10: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená skúšajúcim pri mediáne sledovania 24,2 mesiacov pre ITT populáciu	36
Obrázok 11: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená skúšajúcim pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov pre ITT populáciu	37
Obrázok 12: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená IRC pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov pre ITT populáciu pacientov	37
Obrázok 13: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená skúšajúcim pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov pre ITT populáciu pacientov	38
Obrázok 14: AE reportované v klinickej štúdii ALPINE	41
Obrázok 15: Porovnanie KM dát PFS zo štúdie ALPINE z dvoch DCO 8/2022 a 12/2021	47
Obrázok 16: KM dáta pre PFS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami	49
Obrázok 17: KM dáta pre PFS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami (detailný pohľad)	49
Obrázok 18: KM dáta pre OS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami	50
Obrázok 19: KM dáta pre OS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami (detailný pohľad)	50
Obrázok 20: Výsledná krivka celkového prežívania s aplikovanými limitáciami podľa základného scenára DR a podľa NIHO nastavenia modelu	51
Obrázok 21: Krivky zotrvania na liečbe pre intervenciu ZANU (krivka PFS) a komparátory IBR (krivka PFS) a VEN+R (zvlášť VEN a R) v základnom scenári DR (krivky zotrvania na liečbe ZANU a IBR sú prekryté)	52
Obrázok 22: Krivky TTD pre intervenciu ZANU a komparátory IBR a VEN+R (zvlášť VEN a R) pri NIHO nastavení modelu	53

Použité skratky

AE	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
AIC	Akaikeho informačné kritérium, z angl. Akaike Information Criterion
BIC	Bayesovo informačné kritérium, z angl. Bayes Information Criterion
BIM	Model dopadu na rozpočet, z angl. Budget Impact Model
BR	Bendamustín + Rituximab
BSA	Povrch tela, z angl. Body Surface Area
BTKI	Inhibítora Brutonovej tyrozín-kinázy, z angl. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor
CI	Konfidenčný interval, z angl. Confidence Interval
CIT	Chemoimunoterapia
CLL	Chronická lymfocytová leukémia
CMA	Analýza minimalizácie nákladov, z angl. Cost-minimization analysis
CMV	Citomegalovírus
CrI	Interval kredibility, z angl. credibility interval
CT	Počítačová tomografia, z angl. Computational Tomography
DCO	Zber dát, z angl. Data cut-off
DNA	Deoxyribonukleová kyselina, z angl. Deoxyribonucleic Acid
DOR	Trvanie odpovede, z angl. Duration of Response
DR	Držiteľ registrácie
EAG	externá hodnotiaci skupina, z angl. external assessment groups
EBM	Medicína založená na dôkazoch, z angl. Evidence-based medicine
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
FCR	Fludarabín, cyklofosfamid a rituximab
FEM	Farmako-ekonomický model

FER	Farmako-ekonomický rozbor
Hb	Hemoglobín
HBV	Vírus hepatitídy typu B, z angl. Hepatitis B virus
HCV	Vírus hepatitídy typu C, z angl. Hepatitis C virus
HEM	Hematológ
IA	Vyhodnotený výskumníkom, z angl. Investigator assessed
IBR	Ibrutinib
IGHV	Variabilná oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu, z angl. Immunoglobulin heavy chain variable region
INV	Skúšajúci (z angl. Investigator)
IO	Indikačné obmedzenie
IRC	Nezávislý kontrolný výbor, z angl. Independent Review Committee
ITT	Populácia pacientov ktorých je úmysel liečiť, z angl. Intention-to-Treat
IWCLL	Medzinárodná pracovná skupina pre CLL, z angl. International Working Group on CLL
KM	Kaplan-Meier
KO	Krvný obraz
LAP	Lymfadenopatia
LDT	Čas zdvojnásobenia lymfocytov, z angl. Lymphocyte doubling time
MAIC	Z angl. Matching Adjusted Indirect Comparison
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Headings
MRI	Zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie, z angl. Magnetic Resonance Imaging
NCCN	Národná komplexná sieť proti rakovine, z angl. National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Sieťová metaanalýza, z angl. Network-meta Analysis
ONK	Onkológ
ORR	Miera celkovej odpovede, z angl. Overall Response Rate
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall survival
PFS	Prežívanie bez progresie, z angl. Progression-free survival
PS	Výkonnostný stav, z angl. Performance Status
PSM	Model rozdielneho prežívania, z angl. Partitioned Survival Model
R	Rituximab
R/R	Refraktérna/relaps
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia, z angl. Randomized controlled trial
RTG	Röntgenová
SAE	Závažné vedľajšie udalosti, z angl. Serious Adverse Event
SLL	Malý lymfocytový lymfóm, z angl. Small lymphocytic Lymphoma
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristic
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
Tr	Trombocyty
TTD	Čas do ukončenia liečby, z angl. Time to Treatment Discontinuation
VEN	Venetoklax
ZANU	Zanubrutinib

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 (liečivo zanubrutinib, ZANU)** v indikácii liečba pacientov s refraktérnou alebo relabujúcou chronickou lymfocytovou leukémiou, pokiaľ držiteľ registrácie (DR) **neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■ eur za balenie a pokiaľ nebude v podmienkach zmluvy s DR o podmienkach úhrady lieku podľa § 7a zákona 363/2011 Z.z. dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené.
- **Maximálna výška úhrady pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti** je ■ eur za balenie čo zodpovedá ■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 424 eur. Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s **extrémnou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., požadujeme od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■ %), alebo použitie iných mechanizmov v zmluve, ktoré znížia túto neistotu. Neistota pramení z nízkej kvality klinických dôkazov o podobnosti klinického účinku intervencie ZANU a komparátora venetoklax + rituximab (VEN+R) a z rizika, že ZANU má horšiu klinickú účinnosť ako VEN+R.
- Podľa žiadosti od DR je potrebný predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne, čo sa však nepremietlo do znenia navrhovanej indikácie vo farmako-ekonomickom rozbere (FER). V prípade komparátorov je potrebný súhlas zdravotnej poisťovne, preto v zmysle konzistentnosti odporúčame doplniť IO o vetu: „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“.
- **Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:** „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“
- **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 v súčasnosti vo väčšine prípadov nekuratívne ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke. Jediná potenciálne kuratívna liečba je alogénna transplantácia krvotvorných buniek u mladých pacientov. CLL sa vo väčšine prípadov vyskytuje u starších pacientov, pričom incidencia CLL lineárne stúpa po 50. roku života. Klinický odborníci vyjadrili potrebu dostupnosti širšieho spektra liečebných možností pre vykonávanie personalizovanej medicíny z dôvodu vysokej variability CLL.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **ZANU = zanubrutinib**
- Komparátormi sú režimy:
 - **IBR = ibrutinib**
 - **VEN+R = venetoklax + rituximab**

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- **Liečba ZANU preukázala prínos voči liečbe s komparátorom IBR, nepreukázala prínos voči komparátoru VEN+R. Pre účely hodnotenia považujeme prínos ZANU a VEN+R za podobný, čo je však spojené s neistotou, nakoľko na základe NMA2 existuje vysoké riziko, že ZANU má horšiu účinnosť, ako VEN+R.**
 - V ukazovateli celkového prežívania (OS, z angl. Overall survival) prínos ZANU voči IBR nedosiahol hladinu štatistickej významnosti. Pri mediáne sledovania 36,3 mesiaca sa zistilo **HR** (pomer rizík, z angl. hazard rate) **OS** rovné **0,76** (95 % CI; 0,54 – 1,08). Medián OS nebol v čase najnovšej analýzy výsledkov štúdie dosiahnutý. 36,3-mesačná miera celkového prežívania bola 82,6 % v ramene so ZANU a 79,7 % v ramene s IBR. Voči komparátoru VEN+R sa zistil číselný rozdiel ■

komparátor, ktorý [redacted] hladinu štatistickej významnosti. Zistené **HR OS** z NMA2 (sieťová metaanalýza, z angl. Network Meta Analysis) je [redacted]

- Preukázalo sa štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli prežívania bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) v ramene so ZANU voči ramenu IBR pri mediáne dĺžky sledovania 36,3 mesiaca so zisteným **HR PFS** vyhodnoteným skúšajúcim **0,67** (95 % CI; 0,52 – 0,86; p = 0,002). V porovnaní s komparátorom VEN+R sa zistil číselný rozdiel v ukazovateli PFS v [redacted] s [redacted], ktorý [redacted].
- Liečba ZANU bola spojená s vyššou kvalitou života ako liečba IBR podľa výsledkov štúdie ALPINE. Porovnanie kvality života pacientov liečených intervenciou ZANU a komparátorom VEN+R nie je k dispozícii.
- Bezpečnostný profil ZANU a IBR bol podobný. Komparatívna bezpečnosť ZANU voči VEN+R nie je k dispozícii. Počas liečby ZANU pri mediáne sledovania 29,6 mesiaca bolo hlásených menej kardiologických nežiaducich udalostí v porovnaní s IBR (21,3 % vs. 29,6 %), incidencia fibrilácií predsiení bola 5,2 % v ramene so ZANU a 13,3 % v ramene s IBR. V ramene so ZANU boli častejšie hlásené prípady neutropénie (29,3 % vs. 24,4 %) a hypertenzie (23,5 % vs. 22,8 %).
- Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ALPINE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ZANU voči komparátoru IBR. Boli identifikované viaceré nedostatky v internej a externej validite, najmä otvorený dizajn, nezrelosť výsledkov v ukazovateli OS a nevyváženosť v zastúpení pohlaví medzi ramenami. Pacienti s progresiou ochorenia v štúdiu ALPINE mohli pokračovať v liečbe ZANU, ak skúšajúci lekár usúdil, že pacient má z liečby prospech. To mohlo mať vplyv na výsledky štúdie v ukazovateli OS, ktoré nemusia odpovedať pozorovaným výsledkom u pacientov na Slovensku.
- NMA2 považujeme za vhodnú pre analýzu podobnosti ZANU s komparátorom VEN+R. Identifikované nedostatky v externej a internej validite boli najmä nízky počet pacientov v ramene s bendamustínom + R v štúdiu ASCEND, ktorej výsledky pre túto skupinu pacientov vstupujú do siete NMA2. Ďalej neposúdenie heterogenity z dôvodu lineárneho charakteru siete, otvorený dizajn zahrnutých štúdií a nízke zastúpenie pacientov s PS podľa ECOG ≥ 2 .

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **ZANU pri požadovanej výške úhrady 5 424 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Z dôvodu rovnakého klinického prínosu bola pre porovnanie zvolená analýza minimalizácie nákladov.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie boli inkrementálne náklady ZANU voči IBR vo výške -16 528 eur a voči VEN+R vo výške 149 686 eur. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahujú inkrementálne náklady ZANU voči IBR [redacted] eur a voči VEN+R [redacted] eur. Aby liek Brukina bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 423,57 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., požadujeme od držiteľa registrácie adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [redacted] %) alebo použitie iných mechanizmov v zmluve, ktoré znížia túto neistotu. Neistota pramení z nízkej kvality klinických dôkazov o porovnateľnosti intervencie ZANU a komparátora VEN+R a opodstatnenosti CMA v porovnaní s týmto komparátorom. Ďalším zdrojom neistoty je neaktualizovanie farmako-ekonomického modelu o najnovšie dostupné výsledky klinickej štúdie ALPINE.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Brukina v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške [redacted] mil. eur [redacted]. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu podielu nahrádzania liečby VEN+R.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Brukinsa sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 1.
- 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 žiadosti o kategorizáciu	31.7.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	7.9.2023 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 – 12.1.2024 (14.12.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 2, 12.1.2024 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	27.1.2024 – 23.2.2024 (26.1.2024 bola zverejnená výzva na opravu č.3, 23.2.2024 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	9.4.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	129 dní

¹ Dňa 30.8.2023 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 dňa 6.9.2023. 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 relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa 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 – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronická lymfocytová leukémia • MKCH-10²: C91.1 • MeSH³: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell <p>Populácia podľa EMA⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s chronickou lymfocytárnou leukémiou (CLL) <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou CLL: <ol style="list-style-type: none"> a) ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby, b) s prítomnou mutáciou TP53 alebo del 17p. • Preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ), ONK (onkológ) <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Zanubrutinib je ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy, ktorá zohráva dôležitú úlohu v proliferácii a prežívaní leukemických buniek. • Zanubrutinib sa užíva vo forme tvrdých kapsúl perorálne v dennej dávke 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). <p>MeSH: zanubrutinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib – ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy • Venetoklax + rituximab – rituximab je monoklonálna protilátka voči anti-CD20 <p>MeSH: ibrutinib, venetoclax, rituximab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (overall response rate; miera celkovej odpovede) • DOR (duration of response; trvanie odpovede) • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) <p>Kvalita života</p>

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

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

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European Medicine Agency)

	<ul style="list-style-type: none"> ● HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁵ a EQ-5D-5L⁶.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● závažné nežiaduce udalosti ● nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

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, ktorým sa meria kvalita života jednotlivca v piatich dimenziách pomocou päťstupňovej škály odpovedí, vyvinutý firmou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia k 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.

⁷ National Institute for Health and Care Excellence

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 13.9.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

S cieľom identifikovania všetkých ukončených (aj nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 28.9.2023 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 (MS) a kontrolované dvomi ďalšími (FT, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

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

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv dňa 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 boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované dňa 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 patientska organizácia. Z tohto dôvodu sme využili vstupy anglických patientskych organizácií CLL support a Leukaemia care dostupné v sprievodnej dokumentácii predbežného hodnotenia NICE.

Vysvetlenie k používaniu začernenia 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 verejnú a neverejnú informáciu o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení

hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením 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

Chronická lymfocytová leukémia (z angl. chronic lymphocytic leukemia, CLL) je malígne lymfoproliferatívne ochorenie charakteristické klonálnou proliferáciou malých B-lymfocytov s typickým imunofenotypom (CD5+, CD23+ a i.). B-lymfocyty patria medzi biele krvinky zodpovedné za špecifickú imunitu. Výskyt týchto buniek sa pozoruje v periférnej krvi, kostnej dreni, pečeni, slezine a ďalších orgánoch [1]. CLL je najčastejšou leukémiou v západnom svete, pričom predstavuje 25 – 30 % všetkých prípadov leukémii. V Európe sa priemerná incidencia CLL pohybuje na úrovni 4,92 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne [2].

CLL je nevyliciteľné ochorenie, a preto väčšina pacientov po čase relabuje. Relaps je definovaný ako zlyhanie primárnej liečebnej odpovede, za ktorú sa považuje kompletná a parciálna remisia. Za refraktérnu chorobu sa považuje primárne progredujúce ochorenie, zlyhanie liečby (len stabilizácia ochorenia, úmrtie z akejkoľvek príčiny), relaps do 24 – 36 mesiacov od ukončenia kombinovanej chemoterapie, relaps do 6 mesiacov od ukončenia antileukemickej liečby a relaps po transplantácii krvotvorných buniek [3]. Jediná potenciálne kuratívna liečba je alogénna transplantácia krvotvorných buniek u mladých pacientov [4].

Pre CLL je charakteristická heterogenita v priebehu a prognóze ochorenia, ktorá vychádza z rôznorodých genetických aberácií. Predovšetkým delécia v krátkom ramienku chromozómu 17 (del17p) a mutácia génu *TP53* kódujúceho tumor-supresorový proteín p53 má za následok zlú prognózu pre pacienta [5].

Rizikové faktory ochorenia

CLL sa vo väčšine prípadov vyskytuje u starších pacientov, pričom incidencia CLL lineárne stúpa po 50 roku života. Medián veku pri stanovení diagnózy je 65 rokov, ale 10 – 15 % pacientov je mladších ako 55 rokov a veľmi raritne sa vyskytuje aj u mladších ako 40 rokov [6, 7]. Muži sú postihnutí dvakrát častejšie ako ženy a pozoruje sa u nich agresívnejší priebeh ochorenia [8]. CLL je jediná leukémia, u ktorej nezohrávajú úlohu vonkajšie faktory. Bol pozorovaný familiárny výskyt CLL (5 – 10 %).

Genetické črty CLL patria medzi základný prediktor prognózy nezávislý od klinického štádia. Atypická morfológia sa pozoruje u pacientov s deléciou 13q14 (14 – 40 % pacientov) a s trizómiou chromozómu 12 (11 – 18 % pacientov). Delécia 11q sa pozoruje u 10 – 32 % pacientov a je typická pre mladší vek, pričom je spojená s rozsiahlou lymfadenopatiou a rýchlou progresiou. Chemorezistencia na alkylačné látky, purínové analógy a rituximab spojená s del17p (3-27 % pacientov) sa manifestuje agresívnym priebehom ochorenia. Na základe genetických aberácií môžeme rozdeliť riziko pre pacienta na:

- **Nízke riziko** s priaznivou prognózou– del13q s normálnym karyotypom
- **Stredné riziko** – trizómia 12 a 6q-
- **Vysoké riziko** – del11q a del17p

Individuálna prognóza pacienta s CLL je variabilná, od indolentného (pomalý priebeh) ochorenia až po agresívne ochorenie, s rýchlym priebehom a krátkym prežívaním. Päťročné prežívanie celej skupiny pacientov bez špecifikácie aberácií je 73 % [8].

Medzi zlé prognostické faktory patrí:

- Pokročilé ochorenie pri diagnóze (podľa klasifikácie Rai, Binet) (Tabuľka 2 a Tabuľka 3)
- Vysoká hodnota a krátky čas zdvojnásobenia lymfocytov (LDT, z angl. lymphocyte doubling time)
- Difúzna infiltrácia kostnej drene
- Atypická morfológia
- Mužské pohlavie
- Vysoké hladiny β 2-mikroglobulínu, laktátdehydrogenázy, tymidínkinázy a rozpustného CD 23 v sére
- Cytogenetické abnormality
- Mutačný stav imunoglobulínových génov variabilnej časti ťažkého reťazca (IgVH, z angl. immunoglobulin heavy chain variable region genes) a iné [8].

Závažnosť a symptómy

Diagnóza CLL je až u 70 % pacientov stanovená náhodne v asymptomatickom období, kedy sa CLL prejavuje len ako lymfocytóza v periférnej krvi [1]. U ostatných pacientov sa ochorenie prejavuje nebolestivou generalizovanou lymfadenopatiou. Hepatomegália a splenomegália je prítomná u 50 % pacientov iniciálne, pričom veľkosť sleziny často koreluje s pokročilosťou ochorenia. U pacientov sa často vyskytuje anémia, ktorá je spôsobená infiltráciou kostnej drene pri pokročilom ochorení, autoimunitnou hemolytickou anémiou a inými príčinami. U 5 – 10 % pacientov s CLL sa prejavia „B-príznaky“, ktoré zahŕňajú:

- nevysvetliteľnú stratu ≥ 10 % telesnej hmotnosti za posledných šesť mesiacov
- horúčky nad 38°C po dlhšiu dobu ako dva týždne bez evidentnej infekcie
- nočné potenie
- extrémnu únavu [4, 7].

U malej časti pacientov môže dôjsť k transformácii CLL do malígnejšieho ochorenia ako napríklad difúzny veľkobunkový lymfóm (Richterov syndróm), Hodgkinov lymfóm alebo do promyelocytovej leukémie. Taktiež sa u pacientov s CLL pozoruje väčší výskyt solídnych nádorov ako melanómu, bronchogénneho karcinómu, karcinómu laryngu a žalúdka [8]. Existujú dva celosvetovo akceptované systémy určenia klinického štádia CLL, klasifikačný systém podľa Raia a podľa Bineta (Tabuľka 2, Tabuľka 3). Oba systémy sú jednoducho aplikovateľné pomocou fyzikálneho vyšetrenia a jednoduchých laboratórnych testov. Oba systémy rozdeľujú pacientov do troch rizikových skupín. Pacienti s **nízkym rizikom** (Rai 0 a Binet A) nevyžadujú terapiu a sú sledovaný lekárom (prístup „*watch and wait*“). Táto istá stratégia sa používa aj pri pacientoch so **stredným rizikom** (Rai I.-II. a Binet B) u ktorých sa neprejavujú príznaky aktívnej choroby. Pacienti s **vysokým rizikom** (Rai III, IV. a Binet C) podstupujú okamžitú liečbu CLL [4].

Tabuľka 2: Systém určenia klinického štádia podľa Raia

Štádium	Kritérium	Medián prežívania (roky)	Riziko
0	Lymfocytóza v periférnej krvi a v kostnej dreni > 30 %	> 10	Nízke
I.	Lymfocytóza + lymfadenopatia (LAP)	8	Stredné
II.	Lymfocytóza + splenomegália a/alebo hepatomegália +/- LAP	5 – 7	Stredné
III.	Lymfocytóza + anémia ¹ (konc. Hb ² < 110 g/l) +/- LAP	2 – 4	Vysoké
IV.	Lymfocytóza trombocytopenia ³ (počet Tr ³ < 100 × 10 ⁹ /l) +/- LAP	< 2	Vysoké

¹nejde o imunitne podmienenú anémiu alebo trombocytopeniu ; ²koncentrácia hemoglobínu; ³počet trombocytov

Zdroj: [4]

Tabuľka 3: Systém určenia klinického štádia podľa Bineta

Štádium	Kritérium: lymfocytóza +	Medián prežívania (roky)	Riziko
A	Postihnutie <3 oblastí, konc. Hb ¹ > 100 g/l, počet Tr ² > 100 × 10 ⁹ /l	12	Nízke
B	Postihnutie >3 oblastí, konc. Hb > 100 g/l, počet Tr > 100 × 10 ⁹ /l	5 – 7	Stredné
C	Konc. Hb < 100 g/l ³ , počet Tr < 100 × 10 ⁹ /l	2 – 4	Vysoké

¹koncentrácia hemoglobínu; ²počet trombocytov, ³nejde o imunitne podmienenú anémiu alebo trombocytopeniu

Zdroj: [4]

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

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia, nižšie popisujeme odporúčania ESMO (z angl. European Society for Medical Oncology, Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu) a americkej NCCN (z angl. National Comprehensive Cancer Network, Národná komplexná onkologická sieť) pre liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL (R/R CLL). Odporúčania ESMO boli publikované skôr (1/2021) ako Európska lieková agentúra (angl. European medicines agency, EMA) vydala odporúčanie na registráciu zanubrutinibu (ZANU) (11/2022). NCCN odporúčania boli publikované v roku 2023 a obsahujú už intervenciu ZANU.

Európske odporúčania ESMO z r. 2021 [9]

Liečba pacienta s relapsom CLL by sa nemala začať automaticky po zachytení relapsu, ale až u symptomatických pacientov. ESMO odporúčania terapie týchto pacientov sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 1). V prípade ukončenia terapie inhibítormi Brutonovej kinázy (BTKI) alebo venetoklaxom sa automaticky neodporúča zmena na alternatívnu terapiu, najmä ak je CLL v remisii. V prípade rýchlej progresie ochorenia v priebehu cieľenej liečby ESMO odporúča okamžitú zmenu terapie.

U symptomatických pacientov s relapsom ochorenia do 36 mesiacov od poslednej liečby, ESMO odporúča:

- Terapiu kombinovaným režimom venetoklax + rituximab po dobu 24 mesiacov [I, A]
- Monoterapiu ibrutinibom, akalabrutinibom alebo iným BTKI [I, A].

Alternatívne možnosti zahŕňajú:

- Terapiu kombinovaným režimom idelalisib + rituximab [II, B]
- V prípade, ak sa nezistí prítomnosť mutácie *TP53* alebo del17p a nie sú dostupné žiadne iné možnosti liečby (BTKI a bunková terapia), tak chemoimunoterapia. Opakovaná terapia režimom fludarabín + cyklofosamid + rituximab sa neodporúča kvôli zvýšenej toxicite a riziku vzniku sekundárnych myeloidných neoplázií. V prípade opakovanej terapie režimom bendamustín + rituximab by mala liečebná odpoveď trvať minimálne 3 roky, aby sa mohlo zvažovať opätovné podanie [V, B].

Pri výbere vhodnej terapie by sa mal zväžiť čas zotrvania na terapii, spôsob administrácie, adhézia pacienta k liečbe, riziko komplikácií, odpoveď na terapiu v prvej línii a i.

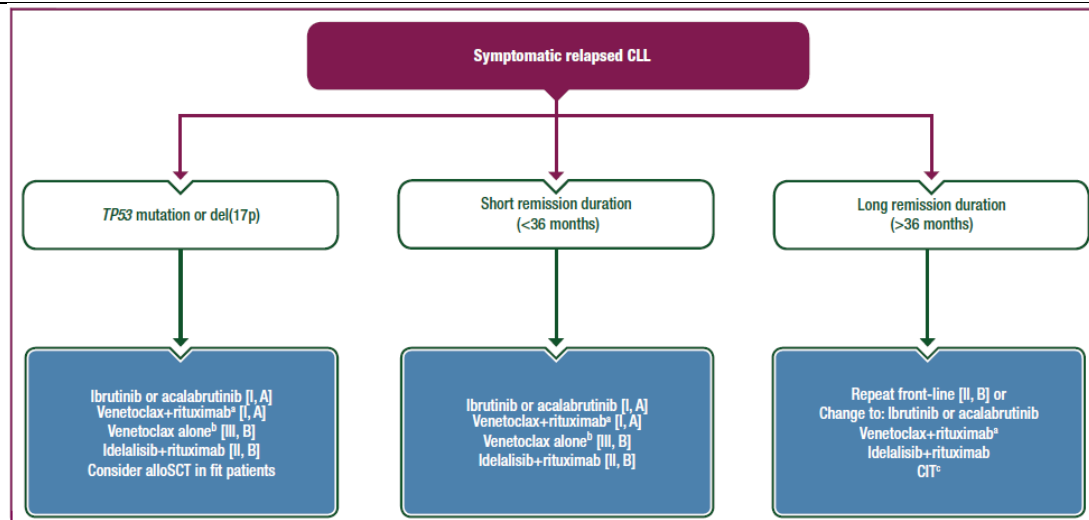
V prípade progresie ochorenia pri liečbe inhibítormi receptora B-buniek po chemoimunoterapii sa odporúča terapia režimom obsahujúcim venetoklax [III, B].

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek sa môže zväžiť v prípade, ak:

- Pacient má mutáciu *TP53* alebo del17p a je refraktérny na chemoimunoterapiu, ale plne reaguje na terapiu inhibítormi. Terapia sa má prediskutovať s pacientom ako potenciálne kuratívna liečba ak sú rizika pre pacienta nízke.
- Pacient je refraktérny na chemoimunoterapiu a modernú terapiu inhibítormi. Táto možnosť sa má zvážiť aj ak má pacient zvýšené riziko úmrtia.
- Pacient má Richterov syndróm v remisii po terapii s klonalitou blízkou CLL.

U pacientov s remisiou ochorenia trvajúcou viac ako 3 roky, môžu byť pacienti opätovne liečení rovnakým liečebným režimom.

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre liečbu symptomatických pacientov s relapsom CLL



Zdroj: [9]

Americké odporúčania NCCN z r. 2023 [10]

NCCN odporúčania sa líšia pre pacientov s prítomnými mutáciami *TP53* a del17p a bez nich. V prípade oboch skupín pacientov je ZANU jeden z preferovaných liečebných režimov v druhej a tretej línii.

Medzi preferované terapeutické režimy u pacientov bez mutácii patrí aj terapia akalabrutinibom a venetoklaxom + rituximabom. Monoterapia ibrutinibom a venetoklaxom sa považuje za odporúčanú. Preferované režimy u pacientov s prítomnými mutáciami *TP53* a del17p sú aj akalabrutinib, venetoklax v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom.

V tretej línii terapie sa opätovne využívajú BTKI a taktiež terapeutické režimy na báze venetoklaxu (monoterapia, kombinácia s rituximabom).

Obrázok 2: NCCN odporúčania pre liečbu pacientov s CLL bez mutácie TP53 a del17p

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation

SECOND-LINE THERAPY OR THIRD-LINE THERAPY		
Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • BTKi ▶ Acalabrutinib^{f,p,*} (category 1) ▶ Zanubrutinib^{f,p,*} (category 1) • BCL-2 inhibitor ▶ Venetoclax^{f,g} + rituximab^e (category 1) 	Other recommended regimen <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib (category 1)^{f,h,*} • Venetoclax^{f,g} 	Useful in certain circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Retreatment with venetoclax^{f,g} + obinutuzumab (for relapse after a period of remission if previously used as first line therapy) • Non-covalent (reversible) BTK inhibitor ▶ Pirtobrutinib (resistance or intolerance to prior covalent BTKi therapy)^q

* Covalent (irreversible) BTK inhibitors.

THERAPY FOR RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE AFTER PRIOR BTKi-AND VENETOCLAX-BASED REGIMENS ^e
Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Non-covalent (reversible) BTK inhibitor ▶ Pirtobrutinib (if not previously used)^q • PI3K inhibitors^f (alphabetical order) ▶ Duvelisib ▶ Idelalisib ± rituximab • CIT or Immunotherapy ▶ Bendamustine + rituximab^k (category 2B for patients ≥65 y or patients <65 y with significant comorbidities) ▶ FCR^{n,o,r} ▶ Lenalidomide^s ± rituximab ▶ Obinutuzumab ▶ HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B)

Zdroj: [10]

Obrázok 3: NCCN odporúčania pre liečbu pacientov s CLL s mutáciami TP53 a del17p

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)

CIT is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,*} ± obinutuzumab • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab • Zanubrutinib^{f,*} 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^t ± rituximab • HDMP + rituximab • Ibrutinib^{f,h,*} • Obinutuzumab • Ibrutinib + venetoclax^{f,g} (category 2B) 	

SECOND-LINE OR THIRD-LINE THERAPY ^e		
Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,p,*} (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Venetoclax^{f,g} • Zanubrutinib^{f,p,*} (category 1) 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^{f,h,*} (category 1) • Alemtuzumab^t ± rituximab • Duvelisib^f • HDMP + rituximab • Idelalisib^{f,u} ± rituximab • Lenalidomide^s ± rituximab 	Useful in certain circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Non-covalent (reversible) BTK inhibitor ▶ Pirtobrutinib (resistance or intolerance to prior covalent BTKi therapy)^q

THERAPY FOR RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE AFTER PRIOR BTKi-AND VENETOCLAX-BASED REGIMENS
Other recommended regimen <ul style="list-style-type: none"> • Non-covalent (reversible) BTK inhibitor ▶ Pirtobrutinib (if not previously used)^q

Zdroj: [10]

3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

3.3.1 Diagnostika ochorenia

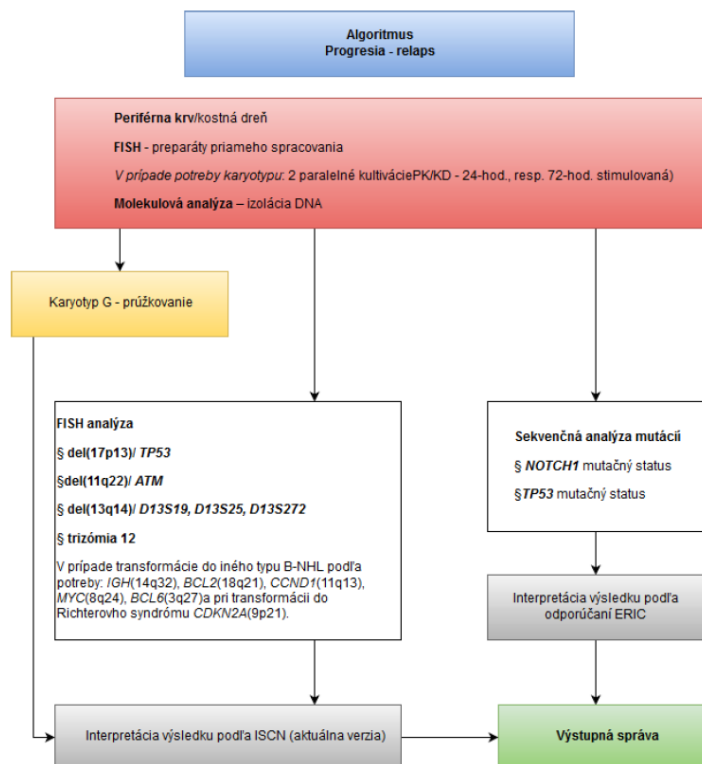
Podľa publikácie Stratégia liečby malígnych lymfómov sa na Slovensku [11] pri diagnostike, stagingu a zhodnotení liečebnej odpovede používajú štandardné postupy IWCLL (angl. International workshop on chronic lymphocytic leukemia).

Potvrdenie ochorenia CLL si vyžaduje prítomnosť $\geq 5 \times 10^9$ /l B-lymfocytov v krvnom obehu po dobu najmenej 3 mesiacov. Klonalita B-lymfocytov musí byť potvrdená preukázaním reštrikcie ľahkých reťazcov imunoglobulínov pomocou prietokovej cytometrie. Pre bunky CLL je typická koexpresia povrchového antigénu CD5 spolu s B-bunkovými antigénmi CD19, CD20 a CD23. Množstvo povrchových imunoglobulínov, CD20 a CD79b je charakteristicky nízke v porovnaní so zdravými B-lymfocytmi. Taktiež je potrebné stanoviť ľahké reťazce κ a λ .

Doterajšie zistenia nasvedčujú, že vyšetrenia CD19, CD5, CD20, CD23, κ a λ sú postačujúce na stanovenie diagnózy CLL [12].

MZ SR vydalo Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)/malobunkového lymfómu z B-buniek (SLL) s účinnosťou od roku 2020 [13]. Diagnostika genetických aberácií CLL je jedným z prognostických faktorov významných pre nastavenie správneho manažmentu pacienta s CLL. Stanovuje sa mutačný stav génov pre ťažký reťazec imunoglobulínov (*IGHV*), mutácie v génoch *TP53*, *NOTCH1* a cytogenetické aberácie charakterizované deléciou 11q22-23, deléciou 13q14, trizómiou chromozómu 12 a deléciou 17p13. Algoritmus laboratórnych vyšetrení pri relapse/progresii CLL je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Obrázok 4: Algoritmus laboratórnych vyšetrení pri relapse/progresii CLL



Zdroj: [13]

U pacienta s CLL je potrebné zhodnotiť jeho stav telesnej výkonnosti (z angl. performance status, PS), najčastejšie na stupnici Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). ECOG je šesťbodová stupnica popisujúca výkonnostný stav pacienta, ktorá má vplyv na výber liečebného algoritmu. Tabuľka nižšie popisuje výkonnostný stav pacienta s prislúchajúcim ECOG stupňom (Tabuľka 4) [14].

Tabuľka 4: Stav výkonnosti pacienta podľa ECOG stupnice

ECOG	Stav výkonnosti pacienta
0	Plne aktívny, je schopný všetkých bežných aktivít bez obmedzení
1	Obmedzenie fyzicky náročných aktivít, ambulantný, schopný ľahšej práce, napr. domáce práce, kancelárska práca
2	Ambulantný, schopný starostlivosti o seba ale neschopný vykonávať akékoľvek práce, mimo lôžka viac ako 50 % denného času
3	Schopný obmedzenej starostlivosti o seba, pripútaný na lôžko viac ako 50 % denného času
4	Úplne neschopný, neschopný starostlivosti o seba, pripútaný na lôžko
5	Mŕtvy

Zdroj: [14]

Lymfómová skupina, okrem laboratórných vyšetrení, odporúča fyzikálne vyšetrenie pečene a sleziny, odmerať ich veľkosť exaktne v cm. Pred každou novou líniou liečby je obligátnou podmienkou opakovanie sérologických vyšetrení s cieľom detekcie HBV (vírus hepatitídy B), HCV (vírus hepatitídy C), CMV (cytomegalovírus). Základný systém pre určenie štádia síce nie je založený na zobrazovacích metódach, ale odporúča sa vykonať USG (ultrasonografia) vyšetrenie brucha [6].

3.3.2 Liečba pacienta

Vzhľadom na neexistenciu Slovenských štandardných postupov liečby pacientov s R/R CLL sa čerpali údaje z publikácie Stratégia liečby malígnych lymfómov sa na Slovensku [11]. Pacienti v klinickom štádiu Rai 0 a Binet A sú pozorovaní bez liečby (stratégia „*watch and wait*“). U pacientov v štádiu Rai I-II a Binet B bez známkov aktívnej choroby sa odporúča taktiež len sledovanie. Pri výbere liečebnej stratégie je rozhodujúci vek, výkonnostný stav a komorbidity pacienta, rizikové faktory, odpoveď na predchádzajúcu liečbu a časový interval od predchádzajúcej liečebnej línie. Jednotlivé terapeutické prístupy sú rôzne v závislosti od týchto parametrov.

Ak mal pacient v prvej línii kombinovanú imunochemoterapiu (CIT) (purínový analóg fludarabín alebo bendamustín s rituximabom)

- Pri včasnom relapse ochorenia do 24 mesiacov po CIT sa odporúča terapia kombinovaným terapeutickým režimom IRB (ibrutinib + bendamustín + rituximab), alebo režimom idelalisib + anti-CD20 (napr. rituximab), alebo alemtuzumabom (deregistrované liečivo dostupné v rámci patientskych programov). U pacientov s dobrým výkonnostným stavom a vekom do 60 – 65 rokov sa môže individuálne zväziť alogénna transplantácia krvotvorných buniek.
- Pri neskorom relapse od 24 do 36 mesiacov sa odporúča opakovať kombinovanú CIT (výmena purínového analógu alebo výmena anti-CD20), prípadne terapia režimom IRB
- V prípade ak relaps nastal po viac ako 36 mesiacoch sa odporúča opakovať terapiu ako v prvej línii.

Ak pacient nedostal CIT a nemá del17p a mutáciu TP53

- Odporúča sa kombinovaná CIT podľa výkonnostného stavu pacienta.

Ak sa deteguje klonový vývoj s del17/mutáciou TP53

- U tejto skupiny pacientov sa môže využiť monoterapia ibrutinibom, prípadne kombinácia ibrutinibu a bendamustínu s rituximabom. Ďalej je možná terapia kombináciou idelalisibu a anti-CD20, monoterapia venetoklaxom, alogénna transplantácia krvotvorných buniek a iné terapeutické režimy.
- V prípade paliatívnej liečby sa odporúčajú vysoké dávky kortikosteroidov.

Liečba refraktérnej choroby

- Pri liečbe refraktérnej choroby sa odporúča terapia kombináciou ibrutinibu a bendamustínu s rituximabom, idelalisibu s anti-CD20, alogénna transplantácia krvotvorných buniek a iné terapeutické prístupy.

3.3.3 Cesta pacienta

Odborníčka A uviedla, že mnohí pacienti (okolo 80 %) s CLL sú diagnostikovaní v rámci preventívnych prehliadok u obvodného lekára alebo iných prehliadok (napr. predoperačných). U týchto pacientov sa v krvnom obraze (KO) zistí leukocytóza, prípadne majú periférnu lymfadenopatiu. Niekedy pacient vyhľadá lekára s nárastom LAP, najčastejšie hematológa, onkológa, ale je aj odosielaný z iných pracovísk (napr. otorinolaryngológia, infektológia). V prípade že pacient má typický klinický obraz, realizuje sa vstupný KO, krvný náter a analýza periférnej krvi pomocou prietokovej cytometrie. V prípade uzlinovej prezentácie ochorenia sa realizuje povinne aj histologizácia LAP a v rámci diferenciálnej diagnostiky iných typov lymfómov a odber kostnej drene.

Odborníčka B doplnila, že okrem už spomenutých rutinných diagnostických vyšetrení sa vykonáva aj genetické vyšetrenie, biochémia, USG (ultrasonografia) abdomenu a RTG hrudníka. V niektorých prípadoch sa vykonáva aj CT vyšetrenie lymfatického systému.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Zanubrutinib (ZANU) patrí medzi druhú generáciu BTKI. Brutonova tyrozínkináza (BTK) je nереceptorová kináza, ktorá zohráva kľúčovú úlohu v proliferácii a prežívaní leukemických buniek. V B-lymfocytoch vedie signalizácia BTK k aktivovaniu dráh potrebných na proliferáciu, prenos, chemotaxiu a adhéziu B-lymfocytov. ZANU tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom v aktívnom mieste BTK. Má tak dochádzať k ireverzibilnej inhibícii BTK, čo má mať za následok zníženie proliferácie B-lymfocytov [15, 16]. ZANU vykazuje vyššiu inhibičnú selektivitu oproti starším generáciám BTKI [17].

Na Slovensku DR (držiteľ registrácie) požaduje kategorizáciu balenia lieku Brukina 120x80 mg vo forme kapsúl na perorálne použitie [2]. Odporúčaná celková denná dávka 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 ZANU sa má pokračovať do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity [15].

3.5. Indikácia podľa SPC (A0020)

Brukina bola registrovaná na európskej úrovni 11/2021 v sile 80 mg a v súčasnosti je registrovaná na liečbu pacientov v nasledovných indikáciách:

- Od 9/2021⁸ v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe v prvej línii u pacientov, u ktorých nie je vhodné použiť chemoimunoterapiu.
- Od 9/2022 v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s lymfómom okrajovej zóny (MZL, z angl. Marginal Zone Lymphoma), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu na báze anti-CD20.
- Od 10/2022 v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiou (CLL).

Brukina nemá orphan dezignáciu. Pôvodná orphan dezignácia z 29.5.2019 bola v októbri 2021 stiahnutá na žiadosť držiteľa registrácie [18].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Brukina nie je kategorizovaný a DR predtým o kategorizáciu nežiadal.

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

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE odporučil v 11/2023 ZANU ako možnosť liečby pre pacientov s R/R CLL v prípade ak sa s DR dohodne zľava, ktorá nie je verejná [19].
- V Českej republike aktuálne prebieha konanie o určení výšky a podmienok úhrady a určenia maximálnej ceny lieku Brukina. SUKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) dňa 4.9.2023 v rámci konania publikoval rozhodnutie, v ktorom stanovil podmienky úhrady nasledovne:

Zanubrutinib v monoterapii je hrazený u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), ktorí spĺňajú aspoň jedno z nasledujúcich kritérií

- (a) 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 dokázaná mutácia *TP53* alebo *del17p*.

Prípravok je hrazený do progresie ochorenia alebo prejavu neprijateľnej toxicity. Pacienti nemôžu byť súbežne liečení warfarínom ani silnými a stredne silnými induktormi CYP3A [20].

⁸ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie lieku Brukinsa 120x80 mg vo výške 5 423,57 eur.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba zanubrutinibom sa môže indikovať u dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), :

1. ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo
2. u pacientov s prítomnou mutáciou *TP53* alebo del 17p

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK

Vyžaduje sa súhlas zdravotnej poisťovne. Uvedený návrh obmedzenia úhrady DR uviedol v žiadosti, nie vo FER.

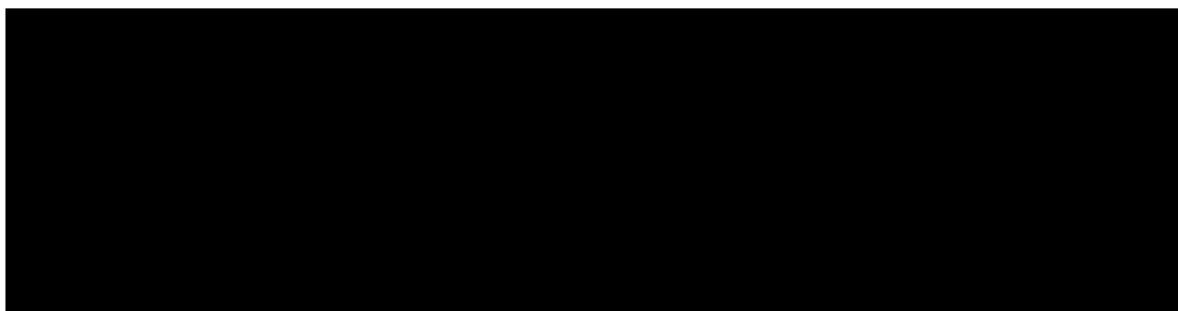
Žiadaná indikácia je zúžená oproti registrácii EMA.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory ZANU NIHO považuje monoterapiu **ibrutinibom** a kombinovaný terapeutický režim **venetoklax + rituximab**.

Údaje o zastúpení jednotlivých liečebných režimov sa čerpajú z publikácie Vybrané aspekty manažmentu liečby a zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) v podmienkach klinickej praxe na Slovensku, ktoré dodal DR k žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny liečiva Ibrutinib (liek Imbruvica). Prieskum uvedenej publikácii bol vykonaný s cieľom získania aktuálnych údajov ku dňu 31.10.2022. Podiel jednotlivých terapeutických režimov sa líši v závislosti od terapie v prvej línii (Obrázok 5). Postupy liečby pacientov v prvej línii sú závislé od výkonnostného stavu a komorbidít, a delia pacientov na FIT a UNFIT populáciu. Pre účely tohto hodnotenia považujeme za UNFIT populáciu pacientov starších ako 65 rokov. Rovnaká zjednodušujúca podmienka bola použitá pri prieskume klinickej praxe z ktorej sa čerpajú jednotlivé percentuálne hodnoty. Za predpokladu, že UNFIT populácia tvorí 68 % pacientov a genetické mutácie sa vyskytujú u 12,5 %, tak najvyššie zastúpenie intervencií v prvej línii liečby CLL majú: Ibrutinib (■ %), FCR (fludarabín, cyklofosamid a rituximab, ■ %) a BR (bendamustín, rituximab, ■ %). Na základe týchto hodnôt sme odvodili percentuálne zastúpenie jednotlivých režimov v klinickej praxi v druhej línii za použitia tabuľky percentuálnych podielov režimov v 2 L v závislosti od prvej línii. Jednotlivé percentuálne hodnoty sa prenásobili a škálovali na hodnotu 100 %. Podľa tohto výpočtu sú v 2L najčastejšie zastúpené režimy: Ibrutinib (■ %), kombinácia venetoklax + rituximab (■ %) a monoterapia venetoklaxom (■ %). Vypočítané hodnoty sa od reálnej klinickej praxe môžu líšiť, keďže prieskum bol vykonaný pred zavedením kombinácie venetoklax+obinutuzumab do ZKL pre pacientov liečených v 1. línii (zaradená 2/2023). Predpokladáme výrazné zastúpenie tohto režimu v terapii pacientov s CLL. V prípade ak by sme uvažovali o 50 % zastúpení tejto kombinácie v prvej línii, potom v druhej línii majú dominantné postavenie ibrutinib (■ %) a venetoklax+rituximab (■ %). Ďalšou limitáciou výpočtu je, že navrhované IO ZANU zužuje relaps na interval do 36 mesiacov od predchádzajúcej liečby [7, 21].

Obrázok 5: Percentuálne podiely jednotlivých terapeutických režimov CLL v 2. línii v praxi na Slovensku



Zdroj: [21]

Ibrutinib (IBR)

IBR je silný, ireverzibilný inhibítor BTK. IBR sa viaže kovalentnou väzbou na cysteínový zvyšok v aktívnom centre BTK, čo vedie k inhibícii enzymatickej aktivity BTK. Má tak dochádzať k inhibícii proliferácie a prežívania malígnych B-buniek, migrácie a adhézie buniek [22]. IBR je zaradený do ZKL v troch silách 140 mg, 280 mg a 420 mg s indikačným obmedzením (IO) R/R CLL u pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-2, s absolútnym počtom neutrofilov $\geq 0,75 \times 10^9 /l$ a s počtom krvných doštičiek $\geq 30 \times 10^9 /l$ u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov alebo u pacientov s mutáciou *TP53/del17p* [23]. Odporúčaná dávka pre liečbu CLL v monoterapii je 420 mg jedenkrát denne. V liečbe sa poručuje do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje. [22].

Kombinovaný terapeutický režim venetoklax (VEN) + rituximab (R)

Kombinovaná terapia rituximabom (R) a VEN je v súlade s IO VEN, v ktorom sa uvádza, že hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s R/R CLL, vo výkonnostnom stave ECOG 0 - 2, s absolútnym počtom neutrofilov $\geq 0,75 \times 10^9 /l$ a s počtom krvných doštičiek $\geq 30 \times 10^9 /l$, ktorí sú refraktérni alebo u ktorých došlo k relapsu do 18 mesiacov od predchádzajúcej liečby alebo u pacientov s prítomnou mutáciou *TP53* alebo *del17p* [23]. Odporúčaná dávka VEN v kombinácii s R je 400 mg jedenkrát denne. R sa podáva po ukončení schémy titrácie dávky a po tom, ako pacient dostával odporúčanú dennú dávku 400 mg VEN počas 7 dní. VEN sa užíva 24 mesiacov od 1. dňa 1. cyklu R [24]. Odporúčaná dávka R v kombinácii s VEN je 375 mg/m² plochy povrchu tela, ktorá sa podá v 0. deň prvého liečebného cyklu, po ktorej nasleduje dávka 500 mg/m² plochy povrchu tela podaných v 1. deň každého ďalšieho cyklu, a to celkovo počas 6 cyklov. VEN sa má podať až po infúzii R. Pred každým podaním R sa má podať premedikácia pozostávajúca z antipyretika a antihistaminika, napr. z paracetamolu a difenhydramínu. U pacientov sa má zvážiť premedikácia glukokortikoidmi. Ďalej sa odporúča 48 hodín pred začiatkom liečby začať preventívne s dostatočnou hydratáciou a podávaním urikostatík, aby sa znížilo riziko vzniku syndrómu rozpadu tumoru. Pacientom s CLL, ktorí majú počet lymfocytov $> 25 \times 10^9/l$, sa odporúča krátko pred infúziou R podať intravenózne 100 mg prednizónu/prednizolónu, aby sa znížil výskyt a závažnosť akútnych reakcií na infúziu a/alebo syndrómu uvoľnenia cytokínov [25].

Venetoklax (VEN)

VEN je selektívny inhibítor antiapoptického proteínu BCL-2 (z angl. B-cell lymphoma 2), ktorého nadmerná expresia sa preukázala pri CLL, kde sprostredkúva prežívanie nádorových buniek a spája sa s rezistenciou voči chemoterapii. Po naviazaní VEN na BCL-2 dochádza k permeabilizácii vonkajšej membrány mitochondrií, k aktivácii kaspázy a má dochádzať k programovanej bunkovej smrti [24].

Rituximab (R)

R sa špecificky viaže na transmembránový antigén CD20, ktorý sa nachádza aj na zdravých, aj na nádorových B-bunkách. Po naviazaní R má dochádzať k spusteniu funkcie imunitného efektora, čo má viesť k lýze B-buniek [25]. R je zaradený do ZKL s IO na terapiu pacientov s R/R CLL v kombinácii s chemoterapiou [23].

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Akalabrutinib

Akalabrutinib je selektívny inhibítor BTK, pričom sa viaže na cysteínový zvyšok v aktívnom centre BTK [26]. Akalabrutinib je zaradený do ZKL s IO na liečbu pacientov s CLL v prvej línii [23]. Akalabrutinib nepovažujeme za relevantný komparátor vzhľadom na IO a taktiež sa nepotvrdilo jeho využívanie *off-label* v klinickej praxi na Slovensku.

Kombinovaný terapeutický režim IRB

Ide o kombinovaný terapeutický režim troch liečiv: IBR + bendamustín + R. Režim pozostáva zo 6 cyklov, každý o dĺžke 28 dní. IBR sa užíva kontinuálne v dávke 420 mg/denne p.o. Bendamustín sa užíva v dávke 70 mg/m² i.v. v prvý a druhý deň cyklu, R v dávke 375 mg/m² vo forme infúzie v prvý deň cyklu a s následnou eskaláciou na 500 mg/m² od druhého cyklu v 29. deň cyklu [6]. Režim nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže nie je súčasťou medzinárodných odporúčaní a taktiež sa nepotvrdilo jeho využívanie v klinickej praxi na Slovensku.

Bendamustín

Bendamustín patrí medzi protinádorové látky s alkylačným mechanizmom účinku. Cytostatický a cytocidný účinok je založený na tvorbe krížových naviazaní (angl. cross-link) na reťazcoch DNA. V dôsledku toho dochádza k narušeniu funkcie, syntézy a opravy DNA čo vedie k zániku malígnych buniek [27]. Bendamustín je zaradený do ZKL bez indikačného obmedzenia [23].

Kombinovaný terapeutický režim RB

Ide o kombinovaný terapeutický režim dvoch liečiv: bendamustín + rituximab. Režim nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže nie je súčasťou medzinárodných odporúčaní a jeho zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku je zanedbateľné.

Venetoklax

VEN je zaradený do ZKL s IO na monoterapiu CLL s del17p alebo TP53 u pacientov, u ktorých nie je vhodná alebo zlyhala liečba inhibítorom B-bunkového receptora. Taktiež vo forme monoterapie u pacientov s CLL bez prítomnosti mutácii (del17p, TP53) u ktorých zlyhala chemoterapia, ako aj liečba inhibítorom dráhy B-bunkového receptora [23]. Počiatočná dávka VEN je 20 mg jedenkrát denne počas 7 dní, následne sa v priebehu piatich týždňov titruje dávka (20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 400 mg) až kým sa nedosiahne denná dávka 400 mg. V liečbe VEN sa pokračuje s touto dávkou až do progresie ochorenia alebo kým ju pacient toleruje. Titrácia je potrebná z dôvodu zníženia rizika syndrómu z rozpadu nádoru [24]. Monoterapiu VEN nepovažujeme za relevantný komparátor, aj napriek vysokému zastúpeniu v klinickej praxi, keďže podľa IO je monoterapia indikovaná po zlyhaní terapie s BTKI, alebo ak terapia BTKI nie je vhodná [23].

Alemtuzumab

Alemtuzumab patrí medzi monoklonálne protilátky zamerané na povrchový glykoproteín CD52. Tento proteín je vo vysokých hladinách prítomný na B-lymfocytových bunkách (CD19+). Po naviazaní alemtuzumabu dochádza k zániku týchto buniek [28]. V roku 2012 bola zrušená registrácia tohto liečiva na žiadosť držiteľa rozhodnutia o registrácii [29]. Alemtuzumab nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže nie je súčasťou medzinárodných odporúčaní a jeho využívanie v klinickej praxi na Slovensku sa nepotvrdilo.

Terapeutické režimy obsahujúce Idelalisib

Idelalisib je inhibítor fosfatidylinozitol-3-kinázy p110δ (PI3Kδ), ktorá je hyperaktívna pri malignitách B-buniek a zohráva dôležitú funkciu pri proliferácii. Idelalisib indukuje apoptózu a inhibuje proliferáciu v bunkových líniiach malígnych B-buniek a v primárnych nádorových bunkách [30]. Režim nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže nie je zaradený do ZKL a zároveň sa nám nepotvrdilo jeho výrazné využitie *off-label* [23].

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos ZANU voči IBRU u pacientov s R/R CLL bez ohľadu na del17p/TP53 mutačný stav na základe výsledkov klinickej štúdie ALPINE (NCT03734016) [31]. DR očakáva prínos intervencie v ukazovateli objektívnej odpovede (ORR, z angl. objective response rate) s dlhším trvaním odpovede (DOR, z angl. duration of response). DR predpokladá superioritu hodnotenej intervencie aj v ukazovateli prežívania bez progresie (PFS, z angl. progression free survival). DR predpokladá lepší bezpečnostný profil ZANU, najmä z pohľadu srdcovej toxicity a taktiež predpokladá vyššiu tolerovateľnosť liečby [2].

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

4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti

Liečba ZANU preukázala prínos voči liečbe s komparátorom IBR, nepreukázala prínos voči komparátoru VEN+R. Pre účely hodnotenia považujeme prínos ZANU a VEN+R za podobný, čo je však spojené s neistotou, nakoľko na základe NMA2 existuje vysoké riziko, že ZANU má horšiu účinnosť, ako VEN+R. V ukazovateli celkového prežívania prínos ZANU voči IBR nedosiahol hladinu štatistickej významnosti pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov. Pri mediáne sledovania 36,3 mesiaca sa zistilo **HR OS** rovné **0,76** (95 % CI; 0,54 – 1,08). OS dáta sú nezrelé. 36,3-mesačná miera celkového prežívania bola 82,6 % v ramene so ZANU a 79,7 % v ramene s IBR. Voči komparátoru VEN+R sa zistil číselný rozdiel [redacted] komparátor, ktorý [redacted] hladinu štatistickej významnosti. Zistené **HR OS** z NMA2 je [redacted].

Preukázalo sa štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli prežívania bez progresie v ramene so ZANU voči ramenu IBR pri mediáne dĺžky sledovania 36,3 mesiaca so zisteným **HR PFS** vyhodnoteným skúšajúcim **0,67** (95 % CI; 0,52 – 0,86; p = 0,002). Miera celkovej odpovede pri mediáne sledovania 36,3 mesiaca bola 85,0 % v ramene so ZANU a 74,8 % v ramene s IBR. Dvojročné trvanie liečebnej odpovede u pacientov liečených ZANU bolo 79,5 % a u pacientov liečených IBR 77,4 %. V porovnaní s komparátorom VEN+R sa zistil číselný rozdiel v ukazovateli PFS v [redacted] s [redacted], ktorý [redacted].

Liečba ZANU bola spojená s vyššou kvalitou života ako liečba IBR podľa výsledkov štúdie ALPINE. Klinicky významné zlepšenie kvality života sa pozorovalo v oblasti GHS, fyzickom fungovaní, fungovanie v rámci spoločnosti a v symptomatických oblastiach únavy a bolesti. V porovnaní s východiskovou kvalitou života boli zlepšenia výraznejšie v ramene so ZANU oproti IBR. Porovnanie kvality života pacientov liečených intervenciou ZANU a komparátorom VEN+R nie je k dispozícii.

Bezpečnostný profil ZANU a IBR bol podobný. Komparatívna bezpečnosť ZANU voči VEN+R nie je k dispozícii. Počas liečby ZANU pri mediáne sledovania 29,6 mesiaca bolo hlásených menej kardiologických nežiaducich udalostí v porovnaní s IBR (21,3 % vs. 29,6 %), incidencia fibrilácií predsiení bola 5,2 % v ramene so ZANU a 13,3 % v ramene s IBR. V ramene so ZANU boli častejšie hlásené prípady neutropénie (29,3 % vs. 24,4 %) a hypertenzie (23,5 % vs. 22,8 %).

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ALPINE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ZANU voči komparátoru IBR. Boli identifikované viaceré nedostatky v internej a externej validite, najmä otvorený dizajn, nezrelosť výsledkov v ukazovateli OS a nevyváženosť v zastúpení pohlaví medzi ramenami. Pacienti s progresiou ochorenia v štúdiu ALPINE mohli pokračovať v liečbe ZANU, ak skúšajúci lekár usúdil, že pacient má z liečby

prospech. To mohlo mať vplyv na výsledky štúdie v ukazovateli OS, ktoré nemusia odpovedať pozorovaným výsledkom u pacientov na Slovensku.

Vzhľadom na nízky počet pacientov s výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 , z čoho vplýva nedostatočný dôkaz pre túto skupinu pacientov, odporúčame zvážiť doplnenie kritéria PS 0 – 1 podľa ECOG do IO. NMA2 považujeme za vhodnú pre analýzu podobnosti ZANU s komparátorom VEN+R. Identifikované nedostatky v externej a internej validite boli najmä nízky počet pacientov v ramene s bendamustínom + R v štúdii ASCEND, ktorej výsledky pre túto skupinu pacientov vstupujú do siete NMA2. Ďalej neposúdenie heterogenity z dôvodu lineárneho charakteru siete, otvorený dizajn zahrnutých štúdií a nízke zastúpenie pacientov s PS podľa ECOG ≥ 2 .

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo vyhodnocované skúšajúcim (z angl. Investigator Assessed, INV).

Morbidity

PFS (z angl. Progression-free Survival) je prežívanie bez progresie definované ako čas od randomizácie do prvej zdokumentovanej progresie ochorenia alebo smrti, podľa toho čo nastane skôr. PFS bolo vyhodnocované INV a zároveň nezávislým kontrolným výborom (z angl. Independent Review Committee, IRC).

ORR (z angl. Overall Response Rate) je miera celkovej odpovede definovaná ako percentuálny podiel účastníkov štúdie s čiastočnou odpoveďou (PR, z angl. Partial Response) alebo vyššou mierou odpovede (definovanou ako kompletná odpoveď/kompletná odpoveď s neúplným zotavením kostnej drene (CR/iCR, z angl. Complete Response) + PR + nodulárna PR) hodnotená za použitia „modifikovaných“ usmernení Medzinárodného seminára o chronickej lymfocytovej leukémii (IWCLL, z angl. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) z roku 2008 [32] s úpravou pre lymfocytózu súvisiacu s liečbou. ORR bolo vyhodnocované INV a zároveň IRC.

DOR (z angl. Duration of Response) je trvanie odpovede definované ako čas od prvého splnenia kritérií odpovede do času objektívne zdokumentovanej progresie ochorenia alebo smrti, podľa toho čo nastane skôr. DOR bolo vyhodnocované INV a zároveň IRC.

Kvalita života

Kvalita života meraná pomocou EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L. Kvalita života ITT populácie bola v štúdii ALPINE meraná na začiatku štúdie (z angl. Baseline), v prvom cykle a následne v každom treťom cykle (dĺžka jedného cyklu je 28 dní). Výsledky kvality života z posledného zberu dát (DCO, z angl. Data-cut-off) (8.8.2022) sú vyhodnotené pre 7. a 13. cyklus, čo odpovedá približne 6 a 12 mesiacom od prvého podania liečby [33].

EORTC QLQ-C30 je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire). EORTC QLQ-C30 sa skladá z 30 otázok a meria fyzické, psychologické a sociálne fungovanie pacientov s rakovinou [34]. Vyššie skóre pre funkčné škály a celkový zdravotný stav indikuje lepšiu kvalitu života. Nižšie skóre na symptómových a jednopoložkových škálach naznačuje lepšiu kvalitu života [35].

EQ-5D-5L je dotazník, ktorým sa meria kvalita života jednotlivca v piatich dimenziách (mobilita, starostlivosť o seba, bežné činnosti, bolesť/nepohodlie, úzkosť/depresia) pomocou päťstupňovej škály odpovedí, vyvinutý firmou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life). Číslce z jednotlivých dimenzií sa skombinujú do päťmiestneho kódu, ktorý odpovedá zdravotnému stavu pacienta [36].

4.2.2 Zahrnuté klinické štúdie a nepriame porovnania

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s refraktérnou alebo relabujúcou CLL, ktorým bol

podávaný ZANU a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Definovaným kritériám zodpovedala jedna štúdia, viď Tabuľka 5.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT03734016	ALPINE	ZANU	IBR	652 (327:325)	4/2024*

* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [31]

DR dodal v rámci žiadosti dokument s názvom *Matching Adjusted Indirect Comparison of Efficacy Outcomes for Zanubrutinib vs. Comparators in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*. V tomto dokumente vysvetľuje, že z dôvodu výraznejších rozdielov v časoch sledovania v štúdiách ALPINE [31] a MURANO [37] a výrazného cenzurovania v štúdiu ALPINE vykonanie MAIC (z angl. Matching Adjusted Indirect Comparison) analýzy z údajov z DCO 12/2021, porovnávajúcej účinnosť ZANU a VEN+R nebolo možné vykonať [2].

DR v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 dodal porovnanie intervencie voči komparátoru VEN+R založené na výsledkoch sieťovej meta-analýzy (NMA, z angl. Network meta-analysis) Chanan-Khan et al. 2022 (ďalej len NMA1) [38]. Výsledky tejto NMA1 boli publikované len formou konferenčného abstraktu a DR nedodal podrobnejší popis analýzy. NIHO vyzvalo DR prostredníctvom Výzvy na opravu č.3 aby dodal plné znenie NMA1 obsahujúce podrobný popis analýzy. DR v rámci odpovede na Výzvu uviedol, že nedisponuje plným znením NMA1. NIHO preto neakceptuje výsledky tejto NMA1, keďže nemohlo podrobne zhodnotiť jej výsledky v kontexte metodiky jej vypracovania a zhodnotiť jej validitu a preto NMA1 v hodnotení ďalej nereportujeme.

DR v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 3 dodal NMA2 analýzu s názvom *Systematic Review and Network Meta-Analysis for Zanubrutinib for Treatment-Naïve (TN) and Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)* (ďalej len NMA2), ktorá porovnáva účinnosť ZANU s VEN+R v ukazovateľoch PFS a OS. Dokument obsahuje podrobný popis metodiky vykonania analýzy spolu s výsledkami. Popis tejto NMA2 je obsahom nasledujúcich častí hodnotenia [2].

Klinická štúdia ALPINE [2, 31, 39, 40, 41]

Základná charakteristika štúdie

Štúdia ALPINE je globálna, randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť intervencie (ZANU) voči komparátoru (IBR). V štúdiu bolo randomizovaných 652 pacientov do dvoch ramien v pomere 1:1. V intervenčnom ramene 327 pacientov dostávalo ZANU v dávke 160 mg dvakrát za deň perorálne. V prípade prejavu toxicity mohla byť dávka znížená na 80 mg dvakrát denne, respektíve na 80 mg jedenkrát denne v závislosti od závažnosti. V porovnávacom ramene bolo 325 pacientov, ktorí boli liečení IBR v dávke 420 mg jedenkrát denne perorálne. Pri prejavoch toxicity sa mohla dávka znížiť na 280 mg alebo 140 mg jedenkrát denne v závislosti od ich závažnosti. Pacienti užívali liečbu do progresie ochorenia. Pacienti s progresiou ochorenia mohli pokračovať v liečbe ZANU, ak skúšajúci lekár usúdil, že pacient má z liečby prospech [31].

Primárnymi ukazovateľmi štúdie je ORR vyhodnotený skúšajúcim a IRC. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom je PFS vyhodnotený IRC. Medzi ďalšie sekundárne ukazovatele patrí PFS vyhodnotený skúšajúcim, OS a DOR.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou BeiGene.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie **boli zaradení** dospelí pacienti s potvrdenou diagnózou CLL alebo SLL (z angl. Small lymphocytic Lymphoma, malý lymfocytový lymfóm) vyžadujúcou liečbu podľa kritérií IWCLL z roku 2008 [42]. Pacienti mali relabujúcu alebo refraktérnu CLL/SLL s aspoň jednou predchádzajúcou terapiou, s ochorením detekovateľným zobrazovacími metódami (CT/MRI). Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa ECOG 0, 1 alebo 2 a očakávalo sa že prežijú viac ako 6 mesiacov. Pacienti museli mať adekvátnu funkciu kostnej drene.

Do štúdie **neboli zaradení** pacienti, ktorí mali v minulosti alebo majú prebiehajúcu Richterovu transformáciu, krvácajúcimi ochoreniami, hemorágiu, vážnymi kardiovaskulárnymi ochoreniami a pacienti s postihnutím centrálnaj nervovej sústavy. Ďalej neboli zaradení pacienti liečení BTKI v predchádzajúcej línii liečby. Štúdie sa nezúčastnili ani pacienti liečení warfarínom alebo silnými CYP3A inhibítormi/induktormi.

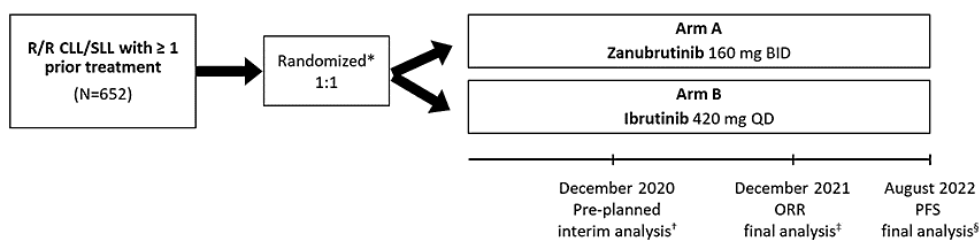
Opis populácie zo štúdií

Medián veku pacienta v štúdií bol 67 rokov v intervenčnom ramene (interval 35 – 90 rokov) a 68 rokov (35 – 89 rokov) v ramene s komparátorom. Zastúpenie mužov a žien v terapeutických ramenách vykazovalo nevyváženosť, v intervenčnom ramene bolo 65,1 % mužov a v ramene s komparátorom 71,4 %. Výkonnostný status ECOG 0 a 1 malo 97 % pacientov. Pacienti s diagnózou SLL tvorili do 5 % pacientov v oboch ramenách. Del17p malo v intervenčnom ramene 13,8 % pacientov a v ramene s komparátorom 15,4 % pacientov. Mutáciu *TP53* 15,3 %, resp. 13,8 %.

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinickej štúdií ALPINE boli vykonávané priebežne (Obrázok 6). Výsledky prvotnej analýzy výsledkov (z angl. Interim Analysis) boli publikované v roku 2023 s mediánom sledovania 15,3 mesiacov. Druhý zber dát prebehol 1.12.2021 s mediánom dĺžky sledovania 24,2 mesiacov. Tieto výsledky DR popisuje vo farmako-ekonomickom rozbere a neboli publikované v odbornej literatúre. Tretí DCO je z 8.8.2022 s mediánom sledovania 29,6 mesiacov publikovaný v roku 2023. Zatiaľ posledná analýza dát s mediánom sledovania 36,3 mesiacov je z DCO 15.5.2023. Výsledky z posledného DCO boli publikované len formou konferenčného abstraktu. DR sme formou mailovej komunikácie požiadali aby v rámci odpovede na Výzvu č. 3 predložil aspoň čiastkové výsledky (KM krivky, HR, miery PFS, OS, ORR a i.) z najnovšieho DCO, aj v prípade ak tieto údaje nie je možné zapracovať do FEM. DR v rámci odpovede na Výzvu uviedol, že nedisponuje výsledkami z najnovšieho DCO. Prehľad vykonaných analýz výsledkov klinickej štúdie je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Obrázok 6: Schéma znázorňujúca štruktúru štúdie ALPINE spolu s časovým prehľadom vykonaných analýz výsledkov



*Stratification factors: age, geographic region, refractory status, and del(17p)/*TP53* mutation status.

†ORR interim analysis scheduled approximately 12 months after the enrollment of the first 415 patients.

‡ORR final analysis scheduled approximately 12 months after enrollment completion.

§PFS final analysis scheduled when approximately 205 PFS events were observed.

BID denotes twice daily, CLL chronic lymphocytic leukemia, ORR overall response rate, PFS progression-free survival, QD once daily, R/R relapsed/refractory, SLL small lymphocytic lymphoma.

ALPINE enrolled 652 patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma.

Patients were randomized 1:1 to receive zanubrutinib 160 mg twice daily or ibrutinib 420 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Zdroj: [40]

Tabuľka 6: Časový prehľad analýz výsledkov klinickej štúdie ALPINE

Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát (DCO, z angl. data cut-off)	Zdroj	Vyhodnotenie
Morbidity (ORR)			
15,3 mesiacov	31.12.2020	[39]	INV/IRC
24,2 mesiacov	1.12.2021	[2]	INV/IRC
29,6 mesiacov	8.8.2022	[40]	INV/IRC
36,3 mesiacov	15.5.2023	[41]	INV
Morbidity (DOR)			
24,2 mesiacov	1.12.2021	[2]	INV/IRC
29,6 mesiacov	8.8.2022	[40]	INV/IRC
Morbidity (PFS)			
15,3 mesiacov	31.12.2020	[39]	INV/IRC
24,2 mesiacov	1.12.2021	[2]	INV/IRC
29,6 mesiacov	8.8.2022	[40]	INV/IRC
36,3 mesiacov	15.5.2023	[41]	INV
Mortalita (OS)			
15,3 mesiacov	31.12.2020	[39]	-
24,2 mesiacov	1.12.2021	[2]	-
29,6 mesiacov	8.8.2022	[40]	-
36,3 mesiacov	15.5.2023	[41]	-

NMA 2 - nepriame porovnanie ZANU a VEN+R [2]

Základná charakteristika analýzy

Prieskum databáz v rámci systematického prehľadu literatúry v NMA2 bol vykonaný dňa 1.7.2022 a identifikoval 5 638 unikátnych záznamov. Do úvahy sa brali randomizované kontrolované štúdie (RCT, z angl. Randomized Controlled Study), non-RCT a observačné štúdie (zahŕňajúc patientske registre) v anglickom jazyku. Publikácie mohli byť typu článkov, konferenčných abstraktov, konferenčných článkov a článkov v médiách. Vyradené zo systematického prehľadu boli prevalenčné štúdie, štúdie na zvieratách, *in vivo/ex vivo* štúdie a reporty individuálnych prípadov. Ďalej boli vyradené publikácie prehľadového typu, krátke prieskumy, listy a články s komentármi. Boli vyradené publikácie v inom, ako anglickom jazyku. Z nich bolo identifikovaných 34 relevantných publikácií pre indikáciu R/R CLL. Do NMA2 boli použité štyri multicentrické, medzinárodné randomizované štúdie, všetky s otvoreným dizajnom: ALPINE [43], ELEVATE-RR [44], ASCEND [45] a MURANO [46]. Charakteristika štúdie ALPINE je bližšie popísaná v texte vyššie.

Štúdia ELEVATE-RR porovnávala účinnosť a bezpečnosť akalabrutinibu voči IBR. Pacienti užívali akalabrutinib perorálne dvakrát denne v dávke 100 mg a IBR v dávke 420 mg, tiež dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom štúdie ELEVATE-RR bolo PFS vyhodnotené IRC. OS bolo sekundárnym ukazovateľom štúdie [44].

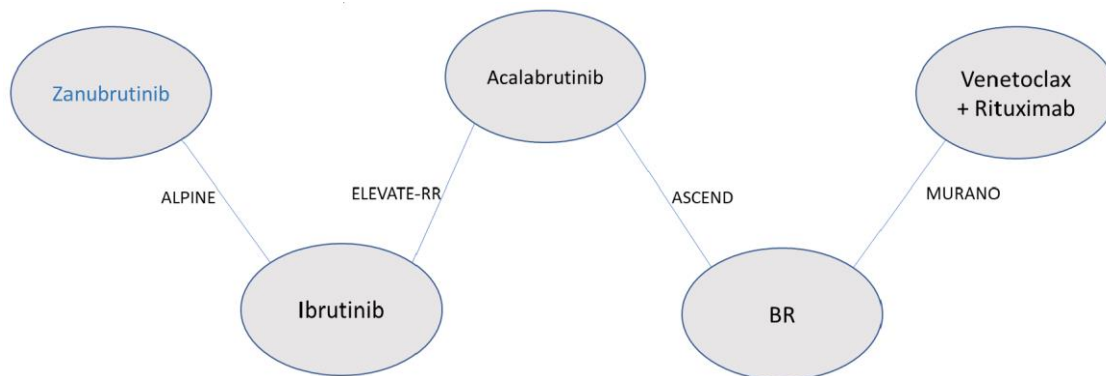
Štúdia ASCEND porovnávala akalabrutinib voči kombinácii idelalisib+R alebo bendamustín+R, v závislosti od voľby skúšajúceho. Akalabrutinib užívali pacienti perorálne dvakrát denne v dávke 100 mg. Pacienti liečení kombináciou idelalisib+R užívali idelalisib perorálne v dávke 150 mg dvakrát denne a R intravenózne v dávke 375 mg/m² povrchu tela v prvý deň prvého cyklu, v dávke 500 mg/m² každé dva týždne celkovo štyrikrát a následne každé štyri týždne celkovo trikrát. Bendamustín užívali pacienti intravenózne v dávke 70 mg/m² v prvý a druhý deň každého 28 dňového cyklu v kombinácii s R v dávke 375 mg/m² intravenózne v prvý deň prvého cyklu a následne v dávke 500 mg/m² v prvý deň 2. – 6. cyklu. Primárnym ukazovateľom štúdie bolo PFS vyhodnotené IRC, OS bolo zvolené ako sekundárny ukazovateľ [45].

Štúdia MURANO porovnávala účinnosť a bezpečnosť kombinovaného terapeutického režimu VEN+R s režimom bendamustín+R. Pacienti užívali VEN perorálne v úvodnej dávke 20 mg denne, ktorá bola v priebehu piatich týždňov zvyšovaná až do maximálnej dávky 400 mg. Bendamustín užívali pacienti intravenózne v dávke 70 mg/m² povrchu tela v prvý a druhý deň 28 dňového terapeutického cyklu po dobu 6 cyklov. R pacienti užívali rovnako v oboch ramenách, v dávke 375 mg/m² intravenózne v prvý deň prvého cyklu a v dávke 500 mg/m² v prvé dni cyklov 2 – 6.

Primárnym ukazovateľom štúdie bolo PFS vyhodnotené INV a percentuálny podiel pacientov s progresiou ochorenia (vyhodnotené INV). OS bolo sekundárnym ukazovateľom [46].

Štúdie vytvárajú lineárnu sieť spájajúcu intervenciu ZANU s komparátorom VEN+R (Obrázok 7). NMA 2 poskytuje výsledky získané Bayesovou metódou NMA s predpokladom modelu fixných vplyvov (z angl. Fixed-effect Model).

Obrázok 7: Schéma siete využiteľ v NMA2



Zdroj: [2]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdií zahrnutých v NMA2 **boli zaradení** pacienti s potvrdenou diagnózou R/R CLL. V prípade štúdie ALPINE mohli mať pacienti aj diagnózu SLL, v prípade štúdie ALEVATE-RR museli mať rizikový faktor (del17p a del11q) a v štúdiu ASCEND museli mať CD20-pozitívnu CLL. Všetci pacienti museli mať aspoň jednu predchádzajúcu líniu liečby. V prípade štúdie MURANO však maximálne tri a aspoň jednu liečbu klasickou chemoterapiou. Výkonnosť stav pacienta podľa ECOG musel byť 0 – 2, v prípade štúdie MURANO 0 – 1.

Zo štúdií zahrnutých v NMA2 **neboli zaradení** pacienti s Richtеровou transformáciou, pacienti liečení warfarínom. V prípade štúdií ASCEND a MURANO nemohol byť pacient liečený VEN. V prípade štúdie ALPINE nemohol byť pacient liečený BTKI.

Opis populácie zo štúdií

Priemerný vek pacientov v štúdiách bol v rozsahu 65 – 68 rokov. Výkonnosť stav pacientov 0 – 1 podľa ECOG malo viac ako 87 % a štádium podľa Raia 0 až II malo 58 % – 67 % pacientov. Štúdia ELEVATE-RR explicitne zahŕňala pacientov s del17p alebo del11 a preto zahŕňala pacientov s vyššou mierou výskytu týchto genetických aberácií (del17p 46 %; del11 64 %) oproti ostatným štúdiám v analýze (del11 25 % – 29 %; Del17p 13 % – 27 %).

Čas analýzy dát

Najkratší čas analýzy dát štúdiu využitých v NMA2 je pri štúdiu ALPINE 11,6 mesiacov, nasleduje štúdia ASCEND 36 mesiacov, ELEVATE-RR 40,9 mesiacov a MURANO 59,2 mesiacov. Charakteristiky štúdií zahrnutých do NMA2 spolu s využitým DCO sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Základné charakteristiky štúdií použitých v NMA2

Štúdia	NCT číslo ¹	Intervencia	Počet pacientov	PFS HR (95 % CI)	DCO
		Komparátor		OS HR (95 % CI)	
ALPINE	NCT03734016	ZANU	327	0,65 (0,49 – 0,86)	8/2022
		IBR	325	0,76 (0,51 – 1,11)	
ASCEND	NCT02970318	akalabrutinib	155	0,24 (0,16 – 0,38)	9/2021
		R + idelalisib/bendamustín	36	0,69 (0,46 – 1,04)	
ELEVATE-RR	NCT02477696	akalabrutinib	268	0,90 (0,69 – 1,16)	9/2020
		IBR	265	0,82 (0,59 – 1,15)	
MURANO	NCT02005471	VEN+R	194	0,19 (0,15 – 0,26)	5/2020
		bendamustín + R	195	0,4 (0,26 – 0,62)	

¹Identifikačné číslo na portáli ClinicalTrials.gov, z angl. The National Clinical Trial number

Zdroj: [2]

4.2.3 Výsledky ZANU v porovnaní s IBR

Mortalita (D0001) [2, 39, 40, 41]

Pri mediáne sledovania 24,2 mesiacov bola 24 mesačná miera prežívania vyššia v ramene so ZANU 88,5 % (95 % CI; 84,1 – 91,8) ako v ramene s komparátorom 85,9 % (95 % CI; 81,0 – 89,6). Kaplan-Meierova (KM) krivka prevzatá z farmako-ekonomického modelu od DR je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 8) [2].

Pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov bola miera prežívania v ramene so ZANU 86,3 % a v ramene s komparátorom 81,9 %. Pozorované zlepšenie OS nedosiahlo hranicu štatistickej významnosti a zistené HR je 0,76 (95 % CI (z angl. Confidence interval); 0,51 – 1,11). KM krivka pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 9).

Do času poslednej analýzy výsledkov celkového prežívania pacientov s mediánom sledovania 36,3 mesiacov bolo zaznamenaných 59 (18,0 %) úmrtí v ramene so ZANU a 71 (21,8 %) úmrtí v ramene s komparátorom. Miera prežívania po 36,3 mesiacoch v ramene so ZANU (82,6 %) je vyššia v porovnaní s ramenom komparátora (79,7 %). Zlepšenie OS nedosiahlo hranicu štatistickej významnosti, zistené HR je 0,76 (95 % CI; 0,54 – 1,08). Medián OS nebol v čase poslednej analýzy výsledkov dosiahnutý. KM krivka pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov nebola publikovaná.

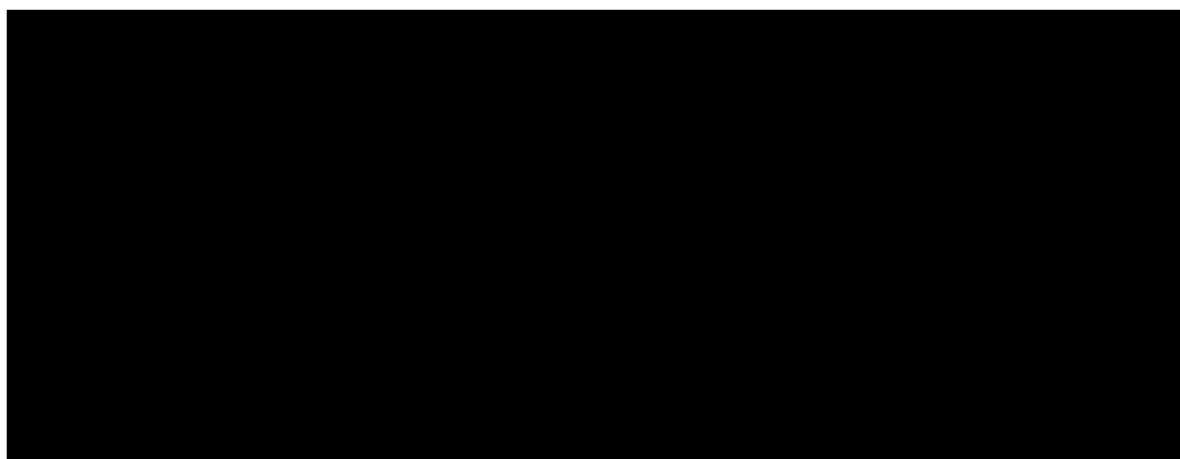
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli mortalita

Vyhodnotené	INV	
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)
Čas analýzy ¹	24,2 mesiaca ²	
Miera OS (24-mesačná)	88,5 % (95 % CI; 84,1 – 91,8)	85,9 % (95 % CI; 81,0 – 89,6)
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)
Čas analýzy ¹	36,3 mesiacov	
Počet udalostí	59 (18,0 %)	71 (21,8 %)
Miera OS (36,3-mesačná)	82,6 %	79,7 %
HR OS	0,76 (95 % CI; 0,54 – 1,08)	

¹Čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania, ²Výsledky dodané DR v rámci FER

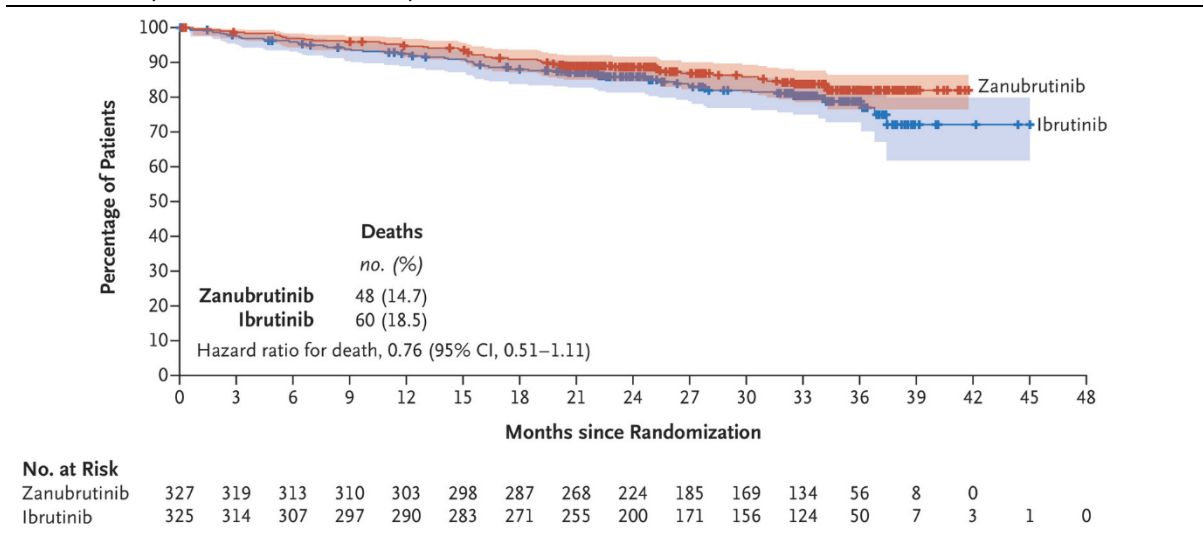
Zdroj: [39, 41]

Obrázok 8: Kaplan-Meierova krivka OS pri mediáne sledovania 24,2 mesiacov



Zdroj: Farmako-ekonomický model [2]

Obrázok 9: Kaplan-Meierova krivka OS pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov



Zdroj: [40]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

V analýze výsledkov štúdie v ukazovateli miery celkovej odpovede (ORR) s mediánom sledovania 29,6 mesiacov v populácii ITT, dosiahol ZANU ORR 83,5 % a IBR 74,2 %, podľa vyhodnotenia skúšajúcim. ORR vyhodnotených IRC dosiahol v ramene ZANU 86,2 % a 75,7 % v ramene s IBR. V populácii pacientov s mutáciou TP53/del17p ORR (vyhodnotených INV) predstavovalo 81,3 % v ramene ZANU a 64,0 % v ramene s IBR. ORR (vyhodnotených IRC) v ramene so ZANU bolo 85,3 % a IBR 70,7 %.

V poslednej analýze výsledkov štúdie pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov bola miera ORR v ramene so ZANU 85,0 % a v ramene s IBR 74,8 % ($p = 0,001$).

Získané výsledky zo štúdie ALPINE v ukazovateli ORR sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli ORR

Populácia	ITT		TP53/del17p	
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)	ZANU (n = 75)	IBR (n = 75)
Čas analýzy	29,6 mesiaca		29,6 mesiaca	
ORR (INV)	273 (83,5 %; 95 % CI; 79,0 – 87,3)	241 (74,2 %; 95 % CI; 69,0 – 78,8)	61 (81,3 %; 95 % CI; 70,7 – 89,4)	48 (64,0 %; 95 % CI; 52,1 – 74,8)
ORR (IRC)	282 (86,2 %; 95 % CI; 82,0 – 89,8)	246 (75,7 %; 95 % CI; 70,7 – 80,3)	64 (85,3 %; 95 % CI; 75,3 – 92,4)	53 (70,7 %; 95 % CI; 59,0 – 80,6)
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)	ZANU	IBR
Čas analýzy	36,3 mesiaca			
Miera ORR (INV)	85,0 %	74,8 %	-	-

Zdroj: [2, 39, 40, 41]

Medián **trvania liečebnej odpovede (DOR)** u ITT populácie pacientov pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov bol dosiahnutý v ramene s komparátorom IBR na úrovni 33,9 mesiacov. V ramene s intervenciou sa medián DOR nedosiahol. Superiorita terapeutického režimu sa zistila pri 24 mesačnom DOR, so zistenou mierou DOR pri liečbe ZANU 79,5 % (IRC 77,4 %) voči IBR 77,4 % (IRC 67,8 %). Výsledky v ukazovateli DOR sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli DOR v populácii ITT

Vyhodnotené	INV		IRC	
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 327)	ZANU (n = 327)	IBR (n = 327)
Čas analýzy	24,2 mesiaca		24,2 mesiaca	
Medián DOR (v mesiacoch)	Nedosiahnutý	Nedosiahnutý (95 % CI; 24,6 – NA)	Nedosiahnutý	Nedosiahnutý
DOR po 18 mesiacoch	86,7 % (95 % CI; 80,3 – 91,1)	74,2 % (95 % CI; 65,5 – 81,0)	82,5 % (95 % CI; 75,6 – 87,7)	78,1 % (95 % CI; 70,4 – 84,0)
Čas analýzy	29,6 mesiaca		29,6 mesiaca	
Medián DOR (v mesiacoch)	Nedosiahnutý (95 % CI; 31,3 – NA)	33,9 (95 % CI; 33,9 – NA)	Nedosiahnutý (95 % CI; 31,3 – NA)	33,9 (95 % CI; 32,2 – 41,4)
DOR po 24 mesiacoch (%)	79,5 % (95 % CI; 73,1 – 84,6)	71,3 % (95 % CI; 63,8 – 77,5)	77,4 % (95 % CI; 71,0 – 82,5)	67,8 % (95 % CI; 60,1 – 74,3)

Zdroj: [2, 39, 40]

V analýze **PFS** s mediánom sledovania 24,2 mesiaca bola vyššia 24 mesačná miera PFS u pacientov v ramene so ZANU v porovnaní s IBR pri dátach vyhodnotených skúšajúcim (78,4 % vs. 63,6 %) a aj IRC (77,4 % vs. 65,8 %). KM krivka PFS vyhodnoteného skúšajúcim prevzatá z farmako-ekonomického modelu je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 10) [2].

V analýze výsledkov s mediánom sledovania 29,6 mesiacov ZANU preukázal superioritu voči IBR so zisteným HR 0,65 (95 % CI; 0,49 – 0,86; $p = 0,002$). Dáta vyhodnotené IRC preukázali taktiež štatisticky významný rozdiel medzi intervenciami v prospech ZANU HR = 0,65 (95 % CI; 0,49 – 0,86; $p = 0,0024$). 24-mesačná miera PFS bola vyššia v ramene so ZANU, 78,4 % vs. 65,9 % pri vyhodnotení investigátorom a 79,5 % vs. 67,3 % pri vyhodnotení IRC. U populácie pacientov s prítomnými mutáciami *TP53/del17p* liečba ZANU preukázala vyššiu účinnosť v porovnaní s IBR, so zistením HR (INV) = 0,53 (95 % CI; 0,30 – 0,88) a HR (IRC) = 0,52 (95 % CI; 0,30 – 0,88). Medián PFS bol dosiahnutý v ramene s komparátorom, v prípade údajov vyhodnotených investigátorom je medián 34,2 mesiacov (95 % CI; 33,3 – nedosiahnuté) a z údajov vyhodnotených IRC je medián 35,0 mesiacov (95 % CI; 33,2 – 44,3). KM krivky z ITT populácie ukazovateľa PFS vyhodnotené investigátorom (Obrázok 11) s IRC (Obrázok 12) sú zobrazené na obrázkoch nižšie.

V doteraz poslednej analýze výsledkov s mediánom sledovania 36,3 mesiacov bola miera PFS v ramene so ZANU (65,8 %) naďalej vyššia v porovnaní s mierou v ramene s IBR (54,3 %). Štatisticky významný prínos intervencie ostáva zachovaný so zisteným HR = 0,67 (95 % CI; 0,52 – 0,86; $p = 0,002$). V subpopulácii pacientov s aberáciami *del17p* a *TP53* sa zistilo HR = 0,52 (95 % CI; 0,32 – 0,83, $p = 0,005$). Miera PFS v tejto subpopulácii pacientov je 60,1 % v ramene so ZANU a 43,6 % v ramene s IBR.

Získané výsledky zo štúdie ALPINE v ukazovateli PFS sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 11).

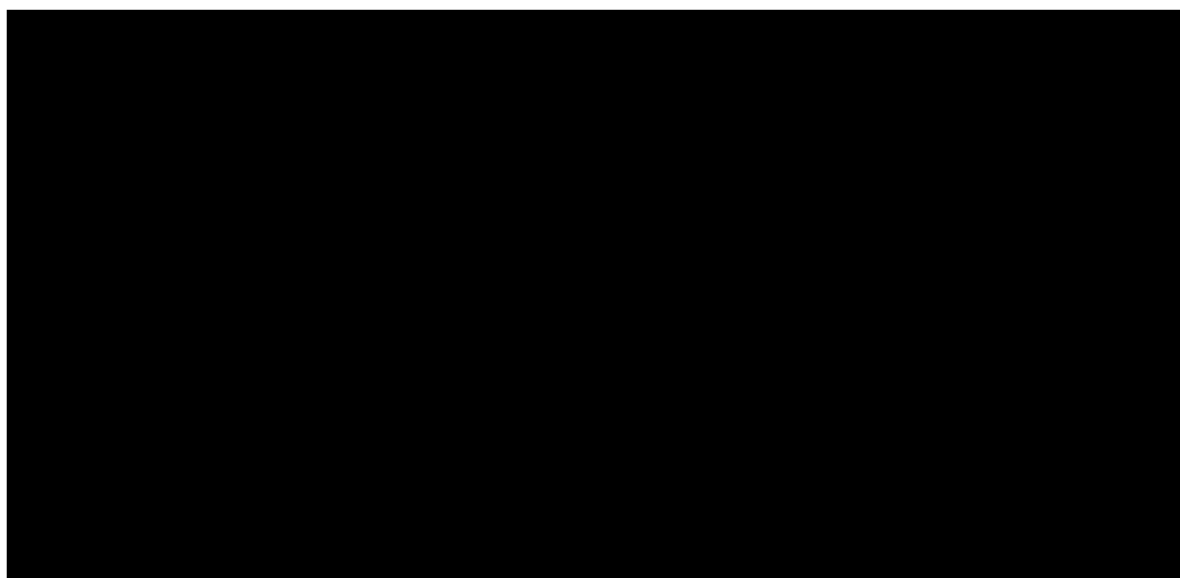
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie ALPINE v ukazovateli PFS

Populácia	ITT		TP53/del17p	
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)	ZANU	IBR
Čas analýzy	24,2 mesiaca ¹		-	
PFS (INV) (24-mesačné)	78,4 % (95 % CI; 72,3 – 83,4)	63,6 % (95 % CI; 56,5 – 69,8)	-	-
PFS (IRC) (24-mesačné)	77,4 % (95 % CI; 71,2 – 82,4)	65,8 % (95 % CI; 58,9 – 71,9)	-	-
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)	ZANU (n = 75)	IBR (n = 75)
Čas analýzy	29,6 mesiaca		29,6 mesiaca	
Počet udalostí	88 (26,9 %)	120 (36,9 %)		
PFS (INV) (18-mesačné)	83,3 % (95 % CI; 78,7 – 87,0)	75,0 % (95 % CI; 69,8 – 79,4)	-	-
PFS (IRC) (24-mesačné)	78,4 % (95 % CI; 73,3 – 82,7)	65,9 % (95 % CI; 60,1 – 71,1)	72,6 % (95 % CI; 60,3 – 81,7)	54,6 % (95 % CI; 40,7 – 66,4)
HR	0,65 (95 % CI; 0,49 – 0,86; p = 0,002)		0,53 (95 % CI; 0,30 – 0,88)	
PFS (IRC) (24-mesačné)	79,5 % (95 % CI; 74,5 – 83,6)	67,3 % (95 % CI; 61,5 – 72,4)	77,6 %	55,7 %
HR	0,65 (95 % CI; 0,49 – 0,86; p = 0,0024)		0,52 (95 % CI; 0,30 – 0,88)	
	ZANU (n = 327)	IBR (n = 325)	ZANU (n = 75)	IBR (n = 75)
Čas analýzy	36,3 mesiaca		36,3 mesiaca	
PFS (INV) (36,3-mesačné)	65,8 %	54,3 %	60,1 %	43,6 %
HR	0,67 (95 % CI; 0,52 – 0,86; p = 0,002)		0,52 (95 % CI; 0,32 – 0,83; p = 0,005)	

¹Výsledky dodané DR v rámci FER

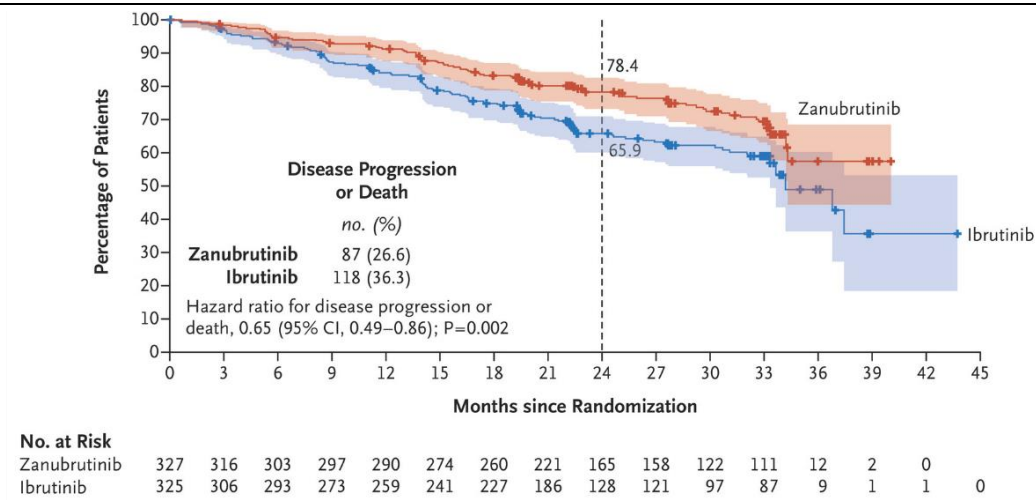
Zdroj: [2, 39, 40, 41]

Obrázok 10: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená skúšajúcim pri mediáne sledovania 24,2 mesiacov pre ITT populáciu



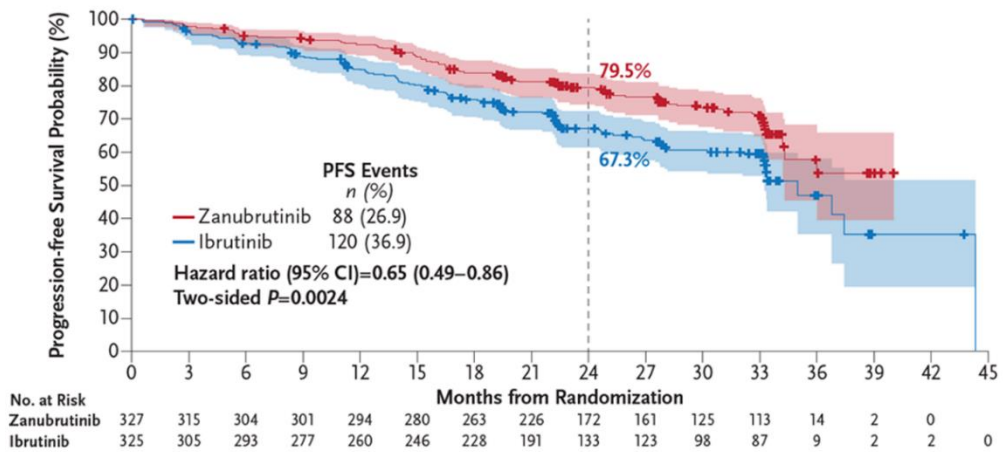
Zdroj: Farmako-ekonomický model [2]

Obrázok 11: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená skúšajúcim pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov pre ITT populáciu



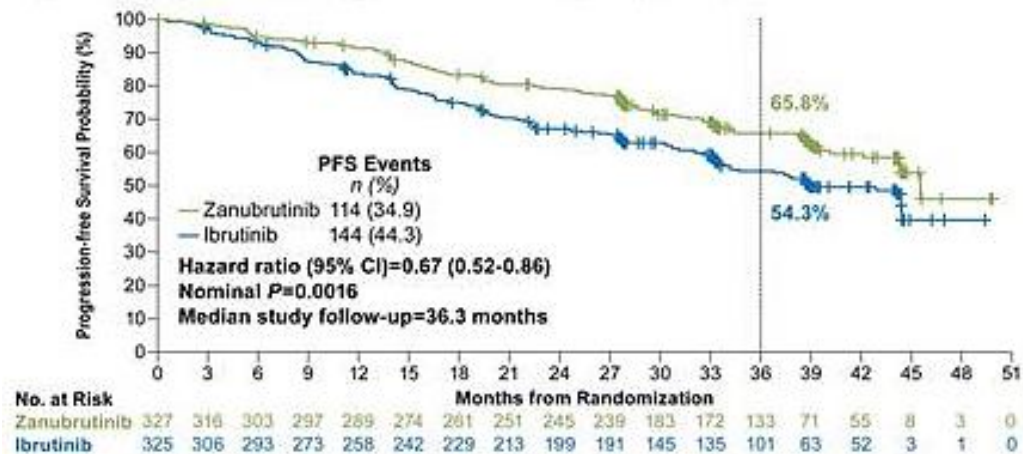
Zdroj: [40]

Obrázok 12: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená IRC pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov pre ITT populáciu pacientov



Zdroj: [40]

Obrázok 13: Kaplan-Meierova krivka PFS vyhodnotená skúšajúcim pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov pre ITT populáciu pacientov



Zdroj: [41]

Kvalita života (D0012, D0013) [33]

Kvalita života pacientov liečených ZANU bola vyššia v porovnaní s pacientami liečenými IBR, pričom rozdiel vo všetkých skúmaných oblastiach dosiahol hladinu klinickej významnosti. Z pohľadu symptomatických ukazovateľov sa hladina klinickej významnosti dosiahla len v ukazovateľoch únava a bolesť hlavy. Základné skóre QLQ-C30 bolo na začiatku medzi ramenami vyrovnané. Priemerné zmeny v kvalite života v **7. cykle** vyhodnotené MMRM (z angl. mixed model for repeated measures) analýzou sú:

- Celkový zdravotný stav (z angl. Global Health Status, GHS): ZANU 8,18 (95 % CI; 6,25 – 10,12) vs. IBR 5,18 (95 % CI; 3,20 – 7,17)
- Telesné funkcie (z angl. physical functioning): ZANU 6,55 (95 % CI; 4,96 – 8,15) vs. IBR 4,73 (95 % CI; 3,08 – 6,38)
- Fungovanie v rámci spoločnosti (z angl. role functioning): ZANU 6,95 (95 % CI; 4,85 – 9,06) vs. IBR 6,32 (95 % CI; 4,14 – 8,50)
- Únava: ZANU -12,54 (95 % CI; [-14,47] – [-10,60]) vs. IBR -10,63 (95 % CI; [-12,63] – [-8,62])
- Bolesť: ZANU -5,06 (95 % CI; [-7,21] – [-2,91]) vs. IBR -3,63 (95 % CI; [-5,85] – [-1,42])
- Hnačka: ZANU -2,11 (95 % CI; [-3,80] – [-0,42]) vs. IBR -0,52 (95 % CI; [-2,27] – 1,22)
- Nevoľnosť/zvracanie: ZANU -1,21 (95 % CI; [-2,03] – [-0,38]) vs. IBR -0,92 (95 % CI; [-1,77] – [-0,07])

Zlepšenie kvality života pacientov liečených ZANU dosiahlo vo všetkých oblastiach hladinu klinickej významnosti. Hladina štatistickej významnosti sa zistila len pri ukazovateli GHS 3,00 (95 % CI; 0,23 – 5,77; $p = 0,034$). Z pohľadu symptomaticky špecifikovaných ukazovateľov sa klinicky významné zlepšenie pozorovalo len v ukazovateli únava a bolesť. Hladina klinickej významnosti sa nedosiahla pri ukazovateli symptómu hnačky. Zistené liečebné rozdiely medzi intervenciou ZANU a komparátorom IBR sú: hnačka -1,59 (95 % CI; [-4,01] – [-0,84]; $p = 0,200$), nevoľnosť/zvracanie -0,29 (95 % CI; [-1,48] – 0,89; $p = 0,623$), únava -1,91 (95 % CI; [-4,70] – 0,87; $p = 0,178$) a pre symptóm bolesť -1,43 (95 % CI; [-4,51] – 1,66; $p = 0,364$).

Priemerné zmeny v kvalite života v **13. cykle** vyhodnotené MMRM (z angl. mixed model for repeated measures) analýzou sú:

- Celkový zdravotný stav (z angl. Global Health Status, GHS): ZANU 7,28 (95 % CI; 5,41 – 9,15) vs. IBR 5,93 (95 % CI; 3,97 – 7,89)
- Telesné funkcie (z angl. physical functioning): ZANU 5,46 (95 % CI; 3,87 – 7,04) vs. IBR 4,31 (95 % CI; 2,65 – 5,97)
- Fungovanie v rámci spoločnosti (z angl. role functioning): ZANU 6,81 (95 % CI; 4,61 – 9,02) vs. IBR 5,01 (95 % CI; 2,69 – 7,33)
- Únava: ZANU -11,13 (95 % CI; [-13,19] – [-9,08]) vs. IBR -10,78 (95 % CI; [-12,93] – [-8,63])
- Bolesť: ZANU -5,18 (95 % CI; [-7,38] – [-2,97]) vs. IBR -2,76 (95 % CI; [-5,06] – [-0,44])
- Hnačka: ZANU -3,23 (95 % CI; [-4,79] – [-1,66]) vs. IBR -1,38 (95 % CI; [-3,03] – 0,27)
- Nevoľnosť/zvracanie: ZANU -0,92 (95 % CI; [-1,94] – 0,10) vs. IBR -0,40 (95 % CI; [-1,47] – 0,66)

Zistené liečebné rozdiely medzi intervenciou a komparátorom po 13 cykle sú: GHS 7,28 (95 % CI; [-1,37] – 4,06; $p = 0,330$) a telesné funkcie 1,80 (95 % CI; [-1,40] – 5,00; $p = 0,270$); fungovanie v rámci spoločnosti 1,80 (95 % CI; [-1,40] – 5,00; $p = 0,270$). V symptomaticky špecifických ukazovateľoch únavy a bolesti pokračovalo klinicky signifikantné zlepšenie aj po 13. cykle. Ukazovateľ nevoľnosť/zvracanie ostáva na východiskovej úrovni aj po 13 cykloch. Zistené liečebné rozdiely medzi intervenciou ZANU a komparátorom IBR sú: hnačka -1,85 (95 % CI; [-4,12] – 0,43; $p = 0,112$), únava -0,35 (95 % CI; [-3,32] – 2,62; $p = 0,817$), nevoľnosť/zvracanie -0,51 (95 % CI; [-1,99] – 0,96; $p = 0,493$) a bolesť -2,43 (95 % CI; [-5,62] – 0,77; $p = 0,136$).

4.2.4 Výsledky ZANU v porovnaní s VEN+R

Mortalita (D0001)

Výsledky NMA2 [redacted] rozdiel v OS medzi intervenciou ZANU a komparátorom VEN+R.

[redacted] Zistená pravdepodobnosť, že liečba intervenciou ZANU je účinnejšia ako liečba komparátorom je [redacted] [2]. **Riziko, že liek Brukinsa má horšiu klinickú účinnosť ako kombinácia VEN + R považujeme za vysoké.**

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V ukazovateli PFS liečba intervenciou ZANU [redacted]. Zistené HR je [redacted]. Pravdepodobnosť že liečba ZANU je účinnejšia v ukazovateli PFS v porovnaní s komparátorom je [redacted] [2].

Kvalita života (D0012, D0013)

DR nepredložil porovnanie kvality života pacientov liečených intervenciou ZANU a režimom VEN+R.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1 Hodnotené ukazovatele

Hodnotené boli: percentuálny podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami (z angl. Adverse events, AE), so závažnými vedľajšími udalosťami (z angl. Serious Adverse Event, SAE), s AE stupňa závažnosti ≥ 3 a s AE vedúcimi k prerušeniu liečby.

SAE boli definované ako AE spĺňajúce aspoň jednu alebo viacero z nasledujúcich kritérií:

- Vedúce k smrti
- Život ohrozujúce
- Vyžadujúce hospitalizáciu alebo predlžujúce existujúcu hospitalizáciu
- Vedúce k zdravotnému postihnutiu alebo k práceneschopnosti
- Vedúce k vrodeným anomáliám

AE stupňa závažnosti ≥ 3 sú vážne alebo medicínsky významné AE:

- AE bezprostredne neohrozujú život pacienta, AE vyžadujúce hospitalizáciu, predlžujúce existujúcu hospitalizáciu, spôsobujúce invalidizáciu, obmedzujúce schopnosť sa sám o seba postarať v každodennom živote (stupeň 3);
- AE so život ohrozujúcimi následkami, indikovanými na urgentný zásah (stupeň 4);
- AE vedúce k smrti (stupeň 5) [47].

4.3.2 Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ZANU v porovnaní s IBR bola hodnotená na základe klinickej štúdie ALPINE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (z angl. safety population). Bezpečnostný profil bol vyhodnotený z údajov 648 pacientov (324 v ramene so ZANU a 324 v ramene s IBR) [41]. Nepriame porovnanie ZANU voči VEN+R neposkytuje výsledky z hľadiska komparatívnej bezpečnosti [2].

4.3.3 Výsledky ZANU v porovnaní s IBR

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov bol medián trvania liečby intervenciou ZANU 34,7 mesiacov a komparátorom IBR 31,5 mesiacov. K dátumu analýzy (15.5.2023) ostávalo na liečbe ZANU 63,3 % pacientov a na liečbe IBR 52,3 % pacientov. Prerušenie liečby v dôsledku AE bolo reportované u 20,2 % pacientov na liečbe ZANU a u 24,9 % pacientov v ramene komparátora. Z dôvodu progresie ochorenia prerušilo liečbu intervenciou 12,2 % pacientov a liečbu komparátorom 16,3 % pacientov. AE 3. a vyššieho stupňa bolo hlásených u 72,2 % pacientov liečiacich sa intervenciou a u 75,6 % pacientov na liečbe komparátorom. Závažné AE boli reportované u 49,7 % pacientov v ramene ZANU a u 57,4 % pacientov v ramene s IBR.

Nezávisle od stupňa závažnosti boli najbežnejšie AE ochorenie COVID-19 (37,3 % vs. 25,6 %), hnačka (17,9 % vs. 25,6 %) a infekcie horných dýchacích ciest (25,9 % vs. 17,3 %). V ramene ZANU sa pozorovala nižšia incidencia kardiologických AE ako v ramene s IBR. Z dôvodu kardiovaskulárnych AE ukončilo liečbu ZANU 0,6 % pacientov a liečbu IBR 4,6 %. V ramene so ZANU sa nepozorovali kardiologické AE stupňa 5, v ramene s IBR boli reportované u 1,9 % pacientov.

Výskyt ostatných AE bol reportovaný pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov. Bola reportovaná vyššia miera neutropénie rôzneho stupňa v ramene so ZANU (29,3 %) v porovnaní s ramenom s IBR (24,4 %). Liečba rastovým faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov bola potrebná približne u rovnakého počtu pacientov v oboch ramenách (ZANU 15,4 % vs. IBR 15,7 %). Výskyt hemorágie bol vyrovnaný medzi liečebnými ramenami. Hypertenzia bola reportovaná u vyššieho počtu pacientov v ramene so ZANU (23,5 %) oproti ramenu IBR (22,8 %). Výskyt AE pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov sumarizuje tabuľka nižšie (Obrázok 14) [40].

Obrázok 14: AE reportované v klinickej štúdii ALPINE

Event	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
	<i>number of patients (percent)</i>	
≥1 adverse event	318 (98.1)	321 (99.1)
Grade ≥3 adverse events	218 (67.3)	228 (70.4)
Grade ≥3 adverse events reported in >2% of the patients in either trial group		
Neutropenia	52 (16.0)	45 (13.9)
Hypertension	48 (14.8)	36 (11.1)
Covid-19–related pneumonia	23 (7.1)	13 (4.0)
Covid-19	22 (6.8)	16 (4.9)
Pneumonia	19 (5.9)	26 (8.0)
Decreased neutrophil count	17 (5.2)	14 (4.3)
Syncope	9 (2.8)	4 (1.2)
Thrombocytopenia	9 (2.8)	12 (3.7)
Anemia	7 (2.2)	8 (2.5)
Atrial fibrillation	6 (1.9)	12 (3.7)
Increased blood pressure	4 (1.2)	10 (3.1)
Serious adverse events		
All serious adverse events	136 (42.0)	162 (50.0)
Events leading to dose reduction	40 (12.3)	55 (17.0)
Events leading to dose interruption	162 (50.0)	184 (56.8)
Events leading to treatment discontinuation	50 (15.4)	72 (22.2)
Events leading to death	33 (10.2)	36 (11.1)

Zdroj: [40]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [15]

ZANU sa užíva denne v dávke 320 mg, ktorá môže byť rozdelená do dvoch dávok po 160 mg (2 x 80 mg), alebo užitá jednorazovo (4 x 80 mg). V liečbe ZANU sa má pokračovať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. V prípade súbežného užívania s inhibítormi CYP3A sa má dávka znížiť na 80 mg a ZANU sa nemá užívať súbežne s induktoormi CYP3A.

V prípade liečby ZANU sa vyskytli závažné a fatálne krvácavé udalosti, preto sa nesmie užívať súbežne s warfarínom a s inými antagonistami vitamínu K. Je potrebné zvážiť prínosy a riziká vysadenia ZANU 3 – 7 dní pred chirurgickým zákrokom. Počas liečby ZANU sa vyskytli prípady reaktívacie vírusu hepatitídy B (z angl. Hepatitis B virus, HBV), preto sa pred začiatkom liečby ZANU má zistiť stav HBV.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba ZANU preukázala prínos voči liečbe s komparátorom IBR, nepreukázala prínos voči komparátoru VEN+R. Pre účely hodnotenia považujeme prínos ZANU a VEN+R za podobný, čo je však spojené s neistotou, nakoľko na základe NMA2 existuje vysoké riziko, že ZANU má horšiu účinnosť, ako VEN+R.

V ukazovateli mortality prínos ZANU voči IBR zo štúdie ALPINE nedosiahol hladinu štatistickej významnosti. Pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov je zistené HR OS rovné 0,76 (95 % CI; 0,54 – 1,08). Medián OS nebol v čase poslednej analýzy výsledkov dosiahnutý. Voči komparátoru VEN+R sa zistil [REDACTED]. Zistené HR OS z NMA2 je [REDACTED].

Bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli PFS v ramene so ZANU voči IBR pri mediáne sledovania 36,3 so zisteným HR PFS vyhodnoteným skúšajúcim 0,67 (95 % CI; 0,52 – 0,86; $p = 0,002$). Miera celkovej odpovede pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov bola 85,0 % v ramene so ZANU a 74,8 % v ramene s IBR. Dvojročné trvanie liečebnej odpovede u pacientov liečených ZANU bolo 79,5 % a u pacientov liečených IBR 77,4 %. V porovnaní s komparátorom VEN+R sa zistil [REDACTED] s HR = [REDACTED], ktorý [REDACTED].

Liečba ZANU bola spojená s vyššou kvalitou života ako liečba IBR. Klinicky významné zlepšenie kvality života sa pozorovalo v oblasti GHS, fyzickom fungovaní, fungovania v rámci spoločnosti a v symptomatických oblastiach únavy a bolesti. V porovnaní s východiskovou kvalitou života boli zlepšenia výraznejšie v ramene so ZANU oproti IBR. NMA2 neporovnávala kvalitu života pacientov liečených ZANU voči VEN+R.

Počas liečby ZANU pri mediáne sledovania 29,6 mesiacov bolo hlásených menej kardiologických nežiaducich udalostí v porovnaní s IBR (21,3 % vs. 29,6 %), incidencia fibrilácií predsiení bola 5,2 % v ramene so ZANU a 13,3 % v ramene s IBR. V ramene so ZANU boli častejšie hlásené prípady neutropénie (29,3 % vs. 24,4 %) a hypertenzie (23,5 % vs. 22,8 %). Komparatívna bezpečnosť ZANU voči VEN+R nebola hodnotená v NMA2.

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ALPINE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ZANU voči komparátoru IBR. Identifikovali sme viaceré nedostatky v internej a externej validite, najmä otvorený dizajn, nezrelosť výsledkov v ukazovateli OS a nevyváženosť v zastúpení pohlaví medzi ramenami. Vzhľadom na nízky počet pacientov s výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 a nedostatočný dôkaz pre túto skupinu, odporúčame na zváženie doplnenie kritéria PS podľa ECOG 0 – 1 do IO. NMA2 považujeme za vhodnú pre analýzu zameniteľnosti ZANU s komparátorom VEN+R. Identifikované nedostatky v externej a internej validite boli najmä nízky počet pacientov v ramene s bendamustínom + R v štúdiu ASCEND, ktorej výsledky pre túto skupinu pacientov vstupujú do siete NMA2. Ďalej neposúdenie heterogenity z dôvodu lineárneho charakteru siete, otvorený dizajn zahrnutých štúdií a nízke zastúpenie pacientov s PS podľa ECOG ≥ 2 .

4.4.2 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ALPINE

Pri hodnotení validity klinickej štúdie ALPINE sme vychádzali najmä z hodnotenia NICE [19]. Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ALPINE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ZANU voči komparátoru IBR. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- **Otvorený dizajn štúdie** umožňoval pacientom, lekárom a sponzorovi sledovať alokáciu pacientov do jednotlivých liečebných ramien. Otvorený dizajn môže vplývať na poskytovanie podpornej a následnej zdravotnej starostlivosti v rámci klinického skúšania. Zároveň znalosť liečby pacientami mohla vplývať na nimi reportované ukazovatele kvality života a bezpečnosti. EAG (externá hodnotiacia skupina, z angl. external assessment groups) z NICE si vyžiadala od DR detailné posúdenie bias a následne konštatovala, že vplyv znalosti podávanej liečby nemal významný vplyv na výsledky štúdie.
- **Nezrelosť dát v ukazovateli OS.** Pri mediáne sledovania 36,3 mesiacov nebol dosiahnutý medián OS. V ramene so ZANU bolo zaznamenaných 50 úmrtí, čo predstavuje 18 % a v ramene s IBR 71 úmrtí, čiže 21,8 % pacientov z ramena komparátora.
- **Nevyváženosť v zastúpení pohlaví medzi ramenami štúdie.** V ramene s intervenciou bolo zastúpenie mužov 65,1 % a v ramene s komparátorom 71,4 %. Vzhľadom na agresívnejší priebeh CLL u mužov tento rozdiel v populáciách pacientov mohol neadekvátne ovplyvniť výsledky klinickej štúdie v prospech intervencie. Nevyváženosť medzi ramenami reportuje aj EAG z NICE.
- **Nedefinovanie závažných pľúcnych chorôb.** Pacienti s týmito komorbiditami sa nemohli zúčastniť štúdie. EAG konštatuje, že inklúzne a exklúzne kritéria neboli adekvátne definované, keďže skúšajúci nešpecifikoval charakteristiky závažných alebo invalidizujúcich pľúcnych ochorení.

NMA2

Pri hodnotení validity NMA2 sme vychádzali najmä z analýzy validity od samotných autorov NMA2 a ISPOR-AMCP-NPC dotazníka, ktorý je súčasťou appendixu hodnotenia (časť 9.6)[2, 48]. NMA2 považujeme za vhodnú pre analýzu podobnosti ZANU s komparátorom VEN+R. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite analýzy:

- **Nízka sila dôkazu zo štúdie ASCEND použitej v NMA2.** Štúdia ASCEND sa využila ako zdroj priameho porovnania medzi intervenciami akalabrutinib a bendamustín+R v sieti NMA2. Terapia v komparatívnom ramene štúdie závisela od výberu skúšajúceho, pacienti mohli dostávať buď režim idelalisib + R, alebo bendamustín + R. Na liečbe bendamustínom + R bolo len 36 pacientov z celkového počtu 155 pacientov zaradených do ramena s komparátorom. Nízky počet pacientov vnáša do výsledkov NMA vysokú mieru neistoty. Tá sa zrejme prejavila aj na širokom CrI.
- **DR nedostatočne vysvetlil dôvody výberu metódy modelu fixných vplyvov.** Výsledky reportované v NMA2 sa získali metódou fixných vplyvov, pričom DR výsledky označuje v dokumente ako základný scenár (Base Case). V dokumente nie je popísané odôvodnenie výberu metódy a napriek označeniu, že ide o základný scenár, DR nereportuje alternatívne výsledky ktoré by získal metódou náhodných vplyvov (z angl. Random effect).
- **Nekonzistentnosť v základných charakteristikách pacientov v štúdiách, ktoré mohli mať vplyv na výsledky NMA.** Populáciu pacientov v zahrnutých štúdiách tvorili pacienti s CLL okrem štúdie ALPINE, v ktorej boli zastúpení aj v menšej miere pacienti s SLL. Inklúznym kritériom pri štúdií ELEVATE-RR bola prítomnosť vysoko-rizikového prognostického faktoru, prítomnosť del17p alebo del11q. Uvedené aberácie boli identifikované ako majúce vplyv na účinnosť liečby.
- **Otvorený dizajn všetkých štúdií v NMA** umožňoval pacientom, lekárom a sponzorovi sledovať alokáciu pacientov do jednotlivých liečebných ramien. Otvorený dizajn môže vplývať na poskytovanie podpornej a následnej zdravotnej starostlivosti v rámci klinického skúšania.
- **Lineárna sieť v NMA, ktorá neumožňovala posúdenie heterogenity výsledkov.** Sieť použitá do NMA neobsahovala uzatvorené slučky, čo znemožnilo posúdenie heterogenity výsledkov s priamym porovnaním.
- **Exklúzne kritérium NMA v podobe literatúry ktorá nie je v anglickom jazyku** mohla spôsobiť opomenutie dôležitých priamych porovnaní. Toto riziko však v dnešnej dobe považujeme za minimálne, vzhľadom na globálne využívanie anglického jazyka pri publikovaní výsledkov klinického skúšania.
- **Nezrelosť výsledkov klinickej štúdie v ukazovateli OS.** V klinickej štúdií bol zaznamenaný nízky počet úmrtí. V čase analýzy výsledkov pri 36,3-mesačnom mediáne sledovania nebol dosiahnutý medián OS ani v jednom ramene štúdie.

Externá validita

Klinická štúdia ALPINE

Základné charakteristiky pacientov zaradených do štúdie ALPINE sú vo všeobecnosti v zhode s charakteristikami slovenskej patientskej populácie. Boli však identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite:

- **Súčasťou inklúzných kritérií štúdie bol aj PS pacientov 0 – 2 podľa ECOG, čo nie je súčasťou navrhovaného IO.** Zároveň počet pacientov s PS 2 v štúdií je nízky, v ramene so ZANU títo pacienti tvorili len 2,1 % a v ramene s IBR 4 %. V podaní pre Českú republiku DR implementoval obmedzenie IO na populáciu pacientov s PS ECOG 0 – 1 [19]. Pre porovnanie, v Anglicku PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii nie je, čo je v súlade so zaužívanou praxou anglického NICE. **Odporúčame na zváženie doplnenie kritéria PS 0 – 1 podľa ECOG do IO.**
- **Pacienti s progresiou ochorenia v štúdií ALPINE mohli pokračovať v liečbe ZANU, ak skúšajúci lekár usúdi, že pacient má z liečby prospech** [31]. Zistené výsledky v ukazovateľoch zo štúdie nemusia odpovedať pozorovaným výsledkom u pacientov na Slovensku.

NMA2

Základné charakteristiky pacientov zaradených do NMA2 sú vo všeobecnosti v zhode s charakteristikami slovenskej patientskej populácie. Bol však identifikovaný jeden zdroj neistoty v externej validite:

- **Nízka sila dôkazov pre populáciu pacientov s horším výkonnostným stavom podľa ECOG.** Podľa inklúzných kritérií štúdií využitých v NMA2, sa výsledky získali len pre populáciu pacientov s ECOG PS 0-2 (13 % pacientov s PS 2). Preto NMA neposkytuje dostatočný dôkaz pre pacientov v horšom stave podľa ECOG.

4.4.3 Prebiehajúce štúdie

Štúdia ALPINE stále prebieha a jej ukončenie je naplánované na apríl roku 2024. Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úpravám PICO. Ukazovateľ klinickej účinnosti označený ako ORR predstavuje Overall response rate (miera celkovej odpovede), nie Objective response rate (miera objektívnej odpovede). Limitáciou hodnotenia je chýbajúci vstup od patientskej organizácie a tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Záver o nákladovej efektívnosti

ZANU pri požadovanej výške úhrady 5 424 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Z dôvodu rovnakého klinického prínosu bola pre porovnanie zvolená analýza minimalizácie nákladov.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie boli inkrementálne náklady ZANU voči IBR vo výške -16 528 eur a voči VEN+R vo výške 149 686 eur. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahujú inkrementálne náklady ZANU voči IBR ■■■ eur a voči VEN+R ■■■ eur. Aby liek Brukinsa bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 424 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s extrémnou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., požadujeme od držiteľa registrácie adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %) alebo použitie iných mechanizmov v zmluve, ktoré znížia túto neistotu. Neistota pramení z nízkej kvality klinických dôkazov o porovnateľnosti intervencie ZANU a komparátora VEN+R a opodstatnenosti CMA v porovnaní s týmto komparátorom. Ďalším zdrojom neistoty je neaktualizovanie farmako-ekonomického modelu o najnovšie dostupné výsledky klinickej štúdie ALPINE.

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

DR v rámci odpovede na Výzvu na doplnenie návrhu z dňa 6.9.2023 predložil farmako-ekonomický model (FEM), ktorý sa nezhodoval s popisom uvedeným vo farmako-ekonomickom rozbere (FER). Preto bol DR vyzvaný (Výzva na opravu č. 1), aby zjednotil popis a model. DR v rámci odpovede na výzvu dňa 22.11.2023 predložil aktualizovaný model a FER. Ekonomický model bol vypracovaný na podklade výsledkov klinickej štúdie ALPINE z DCO 12/2021 pri mediáne dĺžky sledovania 24,2 mesiacov. V rámci Výzvy na opravu žiadosti č. 3 z dňa 27.1.2024 bol DR vyzvaný, aby do modelu doplnil najnovšie údaje z klinickej štúdie ALPINE. DR v rámci odpovede na výzvu dňa 23.2.2024 vysvetlil, že nedisponuje modelom so zapracovanými dátami z novších DCO. Model dodaný v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 považujeme za základný scenár DR.

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

DR predložil farmako-ekonomický model využívajúci analýzu minimalizácie nákladov (z angl. Cost Minimization Analysis, CMA). CMA je metóda ekonomického porovnávania intervencií výlučne na základe nákladov, ktoré sú s nimi spojené. V CMA nie sú porovnávané klinické prínosy, pretože je aplikovaný predpoklad, že intervencia má oproti komparátoru lepší alebo rovnaký prínos medicínsky prínos. Ekonomický model je typu rozdielneho prežívania (z angl. Partitioned Survival Model, PSM) s tromi zdravotnými stavmi – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je nastavená na 28 dní. Pacient absolvuje liečbu hodnotenou intervenciou alebo komparátormi v stave pred progresiou, následne absolvuje následnú liečbu v stave po progresii. Smrť je absorbujujúci stav. Prechody medzi stavmi sú dané krivkami PFS a OS zo štúdie ALPINE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený ekonomický model **akceptujeme**, avšak niektoré aspekty modelu sú **spojené s neistotou**. Detailnejšie ich diskutujeme nižšie:

- Analýzu metódou CMA pri porovnaní s komparátorom IBR **akceptujeme**. Zvolená CMA metóda porovnávania intervencie ZANU s komparátorom IBR je vhodne zvolená, vzhľadom na robustne preukázanú superioritu ZANU v PFS voči tomuto komparátoru v klinickej štúdií ALPINE. Zároveň prínos v OS bol porovnateľný. Považujeme aplikovanie CMA z tohto dôvodu za konzervatívne nastavenie. Využitie CMA metódy pri porovnaní nákladovej efektívnosti voči IBR považoval taktiež NICE za konzervatívny scenár [19].
- Výber CMA metódy porovnania voči komparátoru VEN+R **akceptujeme**, považujeme ho však za **zdroj neistoty**. Podobnosť intervencií bola podľa DR dokázaná pomocou NMA2 [2], ktorej výsledok [REDACTED] štatisticky významný rozdiel medzi intervenciami. Výsledky v ukazovateli OS [REDACTED]. Uvedená NMA2 má viaceré nedostatky vo validite popísané v texte vyššie (časť 4.4.2) a poskytuje výsledky získané so širokým intervalom spoľahlivosti, čo je spôsobené malým počtom pacientov v štúdií ASCEND použitej v NMA2. Výber CMA analýzy predstavuje zdroj neistoty, keďže existujú len dôkazy nízkej validity potvrdzujúce podobnosť intervencií. DR v podaní pre NICE nepovažoval komparátor VEN+R za relevantný, no poskytol CUA analýzu vzhľadom na vyjadrené pochybnosti od EAG. V analýze aplikoval HR získané z NMA1 [38] a výsledky preukázali, že ZANU je menej nákladný a zároveň menej efektívny ako režim VEN+R. **Riziko, že liek Brukinsa má horšiu klinickú účinnosť ako kombinácia VEN + R, považujeme za vysoké.** Pokles relatívnej hodnoty QALY (t.j. klinická inferiorita hodnotenej technológie) v CUA je v súčasnom systéme na Slovensku neakceptovateľný a viedol by k zamietnutiu technológie v procese kategorizácie. V Anglicku je relatívny pokles QALY v hodnotení nákladovej efektívnosti prijateľný. V situácii, keď je technológia menej efektívna a zároveň menej nákladná ako jej komparátor, NICE „obráti“ rozhodovacie pravidlo tak, že technológia musí prinášať dostatočnú úsporu pri danom poklese QALY oproti prahovej hodnote [49]. Analýzu CMA **akceptujeme** s neistotou vzhľadom na [REDACTED] štatisticky významný rozdiel v ukazovateľoch PFS a OS medzi intervenciami, kedy NIHO štandardne v modeloch aplikuje predpoklad rovnakej účinnosti.
- **Akceptujeme** použitie PSM modelu, ktorý je v onkológii štandardne používaný v ekonomických hodnoteniach.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný počiatkový vek pacienta v modeli je 66,9 rokov (prebrané zo štúdie ALPINE). Zvolený bol časový horizont 30 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje s podielom žien na úrovni 31,7 % a s priemernou hmotnosťou pacienta 66,9 kg.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

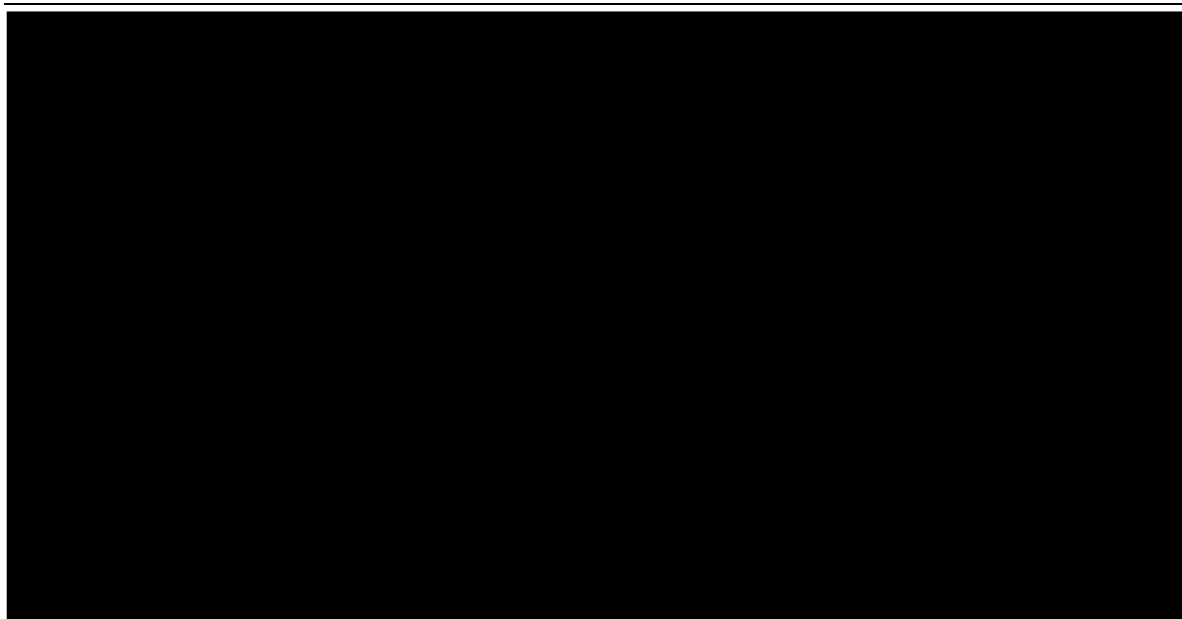
Základné nastavenie modelu a údaje o pacientoch **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Základné charakteristiky pacienta vstupujúceho do modelu **akceptujeme**. DR využíva priemerné charakteristiky pacientov z klinickej štúdie ALPINE [39] a neidentifikovali sme zásadné rozdiely v charakteristikách pacientov v štúdií oproti populácii pacientov na Slovensku.
- Zvolený 30 ročný časový horizont **akceptujeme**. NIHO štandardne preferuje celoživotnú dĺžku časového horizontu do 100 rokov veku pacienta v modeli. Vek pacienta na konci modelovania je 96,9 rokov a na žive ostáva [REDACTED] % pacientov. Použitie dlhšieho časového horizontu by malo len malý vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, vzhľadom na predpoklad rovnakej účinnosti a diskontáciu nákladov v modeli.
- Použitá výška diskontnej sadzby je v súlade s legislatívnymi požiadavkami, a preto ju **akceptujeme**.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po Výzve na opravu č. 3 neaktualizoval farmako-ekonomický model o najnovšie výsledky klinickej štúdie ALPINE [43]. DR v rámci odpovede na výzvu uvádza, že nedisponuje modelom založeným na dátach z roku 2022 alebo novších. Zhodu dát z dvoch DCO 8/2022 a 12/2021 DR prezentuje porovnaním KM kriviek PFS (Obrázok 15). Zároveň DR uvádza, že vzhľadom na zvolenú CMA analýzu využitie údajov z staršieho DCO bude mať zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Údaje o mortalite a morbidite pacientov liečených komparátormi DR odvodil aplikovaním $HR = 1$ (predpoklad CMA) na údaje ZANU. Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce udalosti odvodené z výsledkov štúdie ALPINE pre ZANU a IBR, a z klinickej štúdie MURANO [50] pre komparátor VEN+R. NMA2, ktorú DR predložil po Výzve na opravu č. 3 neposkytuje výsledky komparatívnej bezpečnosti. Do úvahy DR berie AE stupňa ≥ 3 , ktoré sa vyskytli v jednom ramene štúdie aspoň u 2 % pacientov.

Obrázok 15: Porovnanie KM dát PFS zo štúdie ALPINE z dvoch DCO 8/2022 a 12/2021



Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** neimplementovanie najnovších výsledkov klinickej štúdie ALPINE do modelu. DR odprezentoval KM krivky ukazovateľa PFS z dvoch DCO (12/2021 a 8/2022). DR neposkytol porovnanie KM dát získaných z najnovšieho dostupného DCO štúdie ALPINE (5/2023). Zároveň DR v odpovedi na výzvu nediskutoval rozdiely v ukazovateľoch OS a zotrvania na liečbe (TTD, z angl. time to treatment discontinuation) získaných z dvoch časovo rozličných DCO. Akceptujeme využitie údajov zo staršieho DCO z dôvodu zvolenej CMA analýzy, pri ktorej sa aplikujú rovnaké extrapolované krivky PFS a OS na intervenciu, aj na komparátor IBR. Nevyužitie údajov z najnovšieho DCO považujeme za zdroj neistoty z dôvodu neistého vplyvu na výsledok nákladovej efektívnosti. Priebeh krivky PFS ovplyvňuje náklady na intervencie, keďže je touto krivkou limitovaná krivka zotrvania na liečbe.
- **Akceptujeme** využitie percentuálnych podielov výskytu AE pri liečbe VEN+R zo štúdie MURANO. DR nedodal porovnanie komparatívnej bezpečnosti ZANU voči VEN+R. Štúdia MURANO porovnávala účinnosť a bezpečnosť VEN+R s režimom bendamustín+R u populácie pacientov s R/R CLL. Štúdiu považujeme, vzhľadom na podobnú populáciu pacientov, ako vhodný zdroj údajov o výskyte AE pri liečbe VEN+R.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

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

DR vo FEM odvodzuje údaje o OS a PFS na základe KM dát zo štúdie ALPINE, pričom aplikuje výsledky z ramena ZANU na intervenciu a taktiež na všetky komparátory (za použitia HR = 1). Z dôvodu CMA majú všetky intervencie v modeli identický prínos podľa ramena ZANU. KM dáta OS sú v modeli extrapolované exponenciálnou funkciou a sú v modeli limitované všeobecnou mortalitou cez mieru rizika (vyberá sa väčšia miera rizika medzi OS a všeobecnou mortalitou). DR čerpá údaje o všeobecnej mortalite z úmrtnostných tabuliek za rok 2019. KM dáta PFS sú v modeli extrapolované pomocou Weibullovej funkcie a sú limitované priamo celkovým prežívaním (vyberá sa menšia hodnota z funkcie prežívania do progresie alebo celkového prežívania).

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií modelovania kriviek PFS a OS

Funkcia	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	2024	2033	1126	1135
Weibullová	2014	2027	1128	1142
Gompertzová	2018	2032	1128	1141
Log-normálna	2018	2031	1126	1139
Log-logistická	2014	2027	1128	1141
Generalizovaná gamma	2016	2034	1128	1146

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

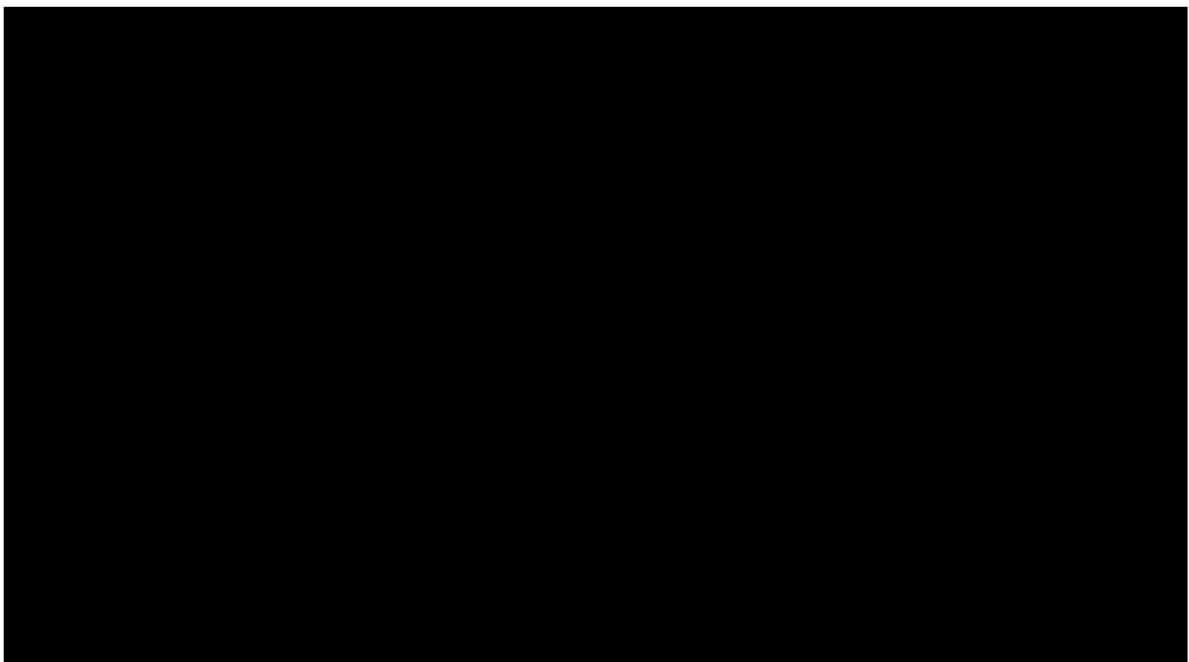
- **Akceptujeme** modelovanie krivky OS. Krivkou OS je limitovaná krivka PFS a tak má vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Podľa hodnôt informačných kritérií poskytuje najlepší fit s KM dátami exponenciálna a log-normálna funkcia. Zatiaľ čo exponenciálna funkcia poskytuje konzervatívnejší odhad OS, log-normálna funkcia je výrazne optimistickejšia (Obrázok 18 a Obrázok 19). V základnom scenári DR zvolil modelovanie OS podľa exponenciálnej funkcie. Akceptujeme výber DR, ide o konzervatívnejší výber. Porovnanie kriviek OS zo základného scenára DR a podľa NIHO nastavení modelu je na obrázku nižšie (Obrázok 20).
- **Akceptujeme** modelovanie krivky PFS podľa DR. Napriek tomu, že súčasťou CMA nie je modelovanie prínosov, ktoré zvyknú vyplývať z ukazovateľov morbidít, krivka PFS limituje krivku TTD, na základe ktorej sú modelované náklady na liečbu, a tak má vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti. Najnižšie hodnoty informačných kritérií poskytuje log-logistická funkcia. Výber Weibullovej funkcie DR odôvodnil druhou najnižšou hodnotou informačných kritérií a zároveň v priebehu funkcie sa nevytvára klinicky neopodstatnené plató spojené s minimálnym rizikom progresie, ako je to pri log-logistickej funkcii (Obrázok 16 a Obrázok 17). S vysvetlením DR sa stotožňujeme.
- **Neakceptujeme** odvodenie mortality všeobecnej populácie z úmrtnostných tabuliek z roku 2019. V modeli sme aktualizovali úmrtnostné tabuľky za najnovšie dostupné, t.j. z roku 2022 [51]. Uvedená zmena nemala vplyv na inkrementálne náklady.

Obrázok 16: KM dáta pre PFS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu jednotlivými extrapoláciami



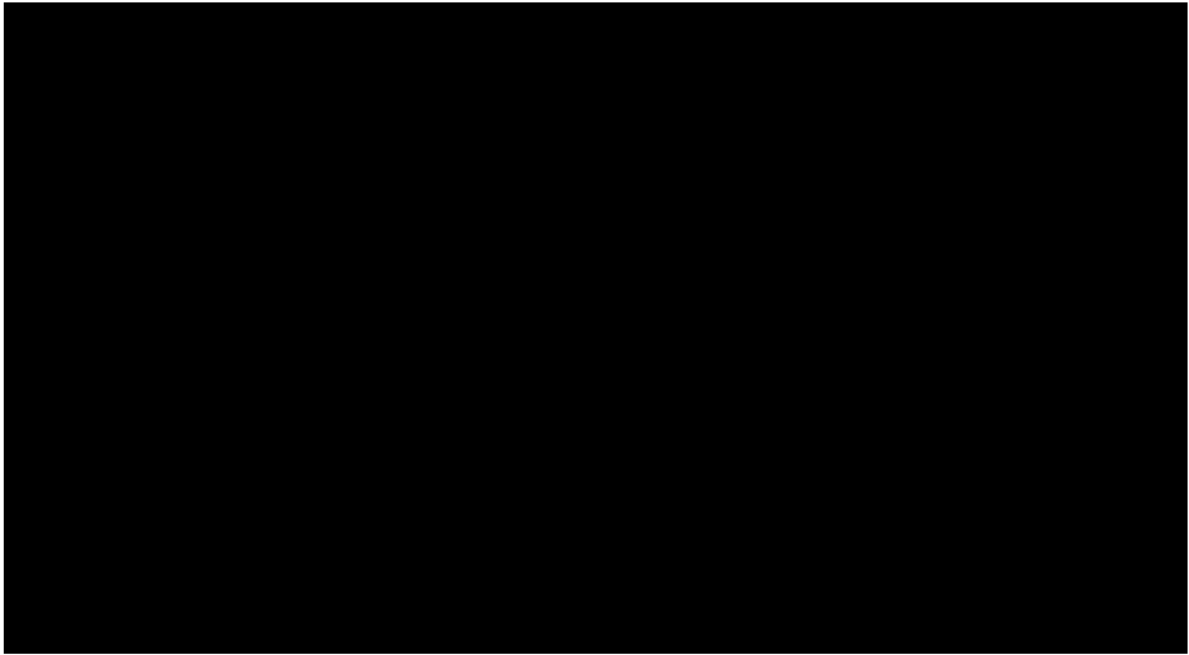
Zdroj: [2]

Obrázok 17: KM dáta pre PFS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami (detailný pohľad)



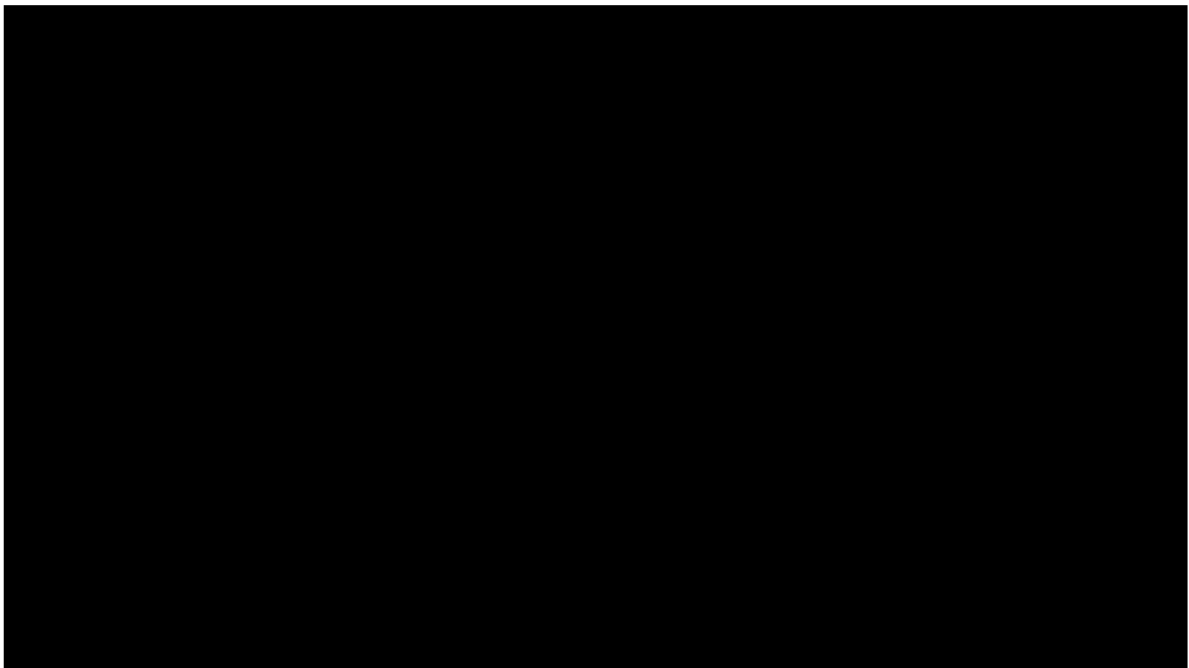
Zdroj: [2]

Obrázok 18: KM dáta pre OS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami



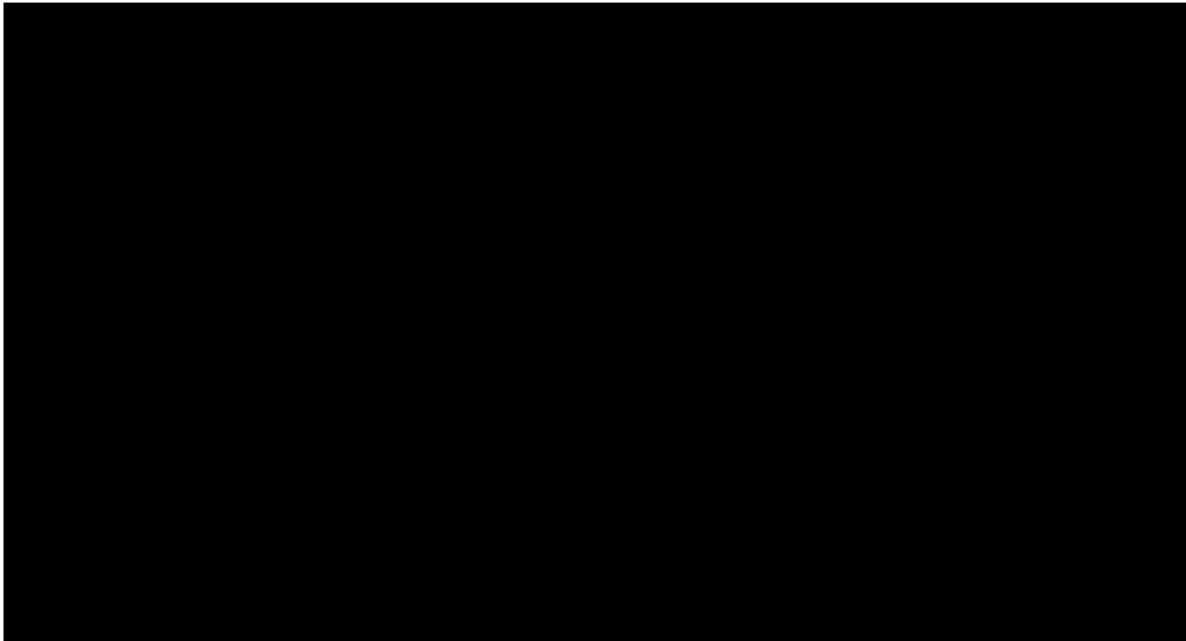
Zdroj: [2]

Obrázok 19: KM dáta pre OS zo štúdie ALPINE z ramena so ZANU spolu s jednotlivými extrapoláciami (detailný pohľad)



Zdroj: [2]

Obrázok 20: Výsledná krivka celkového prežívania s aplikovanými limitáciami podľa základného scenára DR a podľa NIHO nastavenia modelu



Zdroj: [2]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Z dôvodu CMA v predložennom modeli vyprchanie prínosu podrobnejšie nehodnotíme.

5.2.5 Údaje o kvalite života

Z dôvodu CMA v predložennom modeli kvalitu života podrobnejšie nehodnotíme.

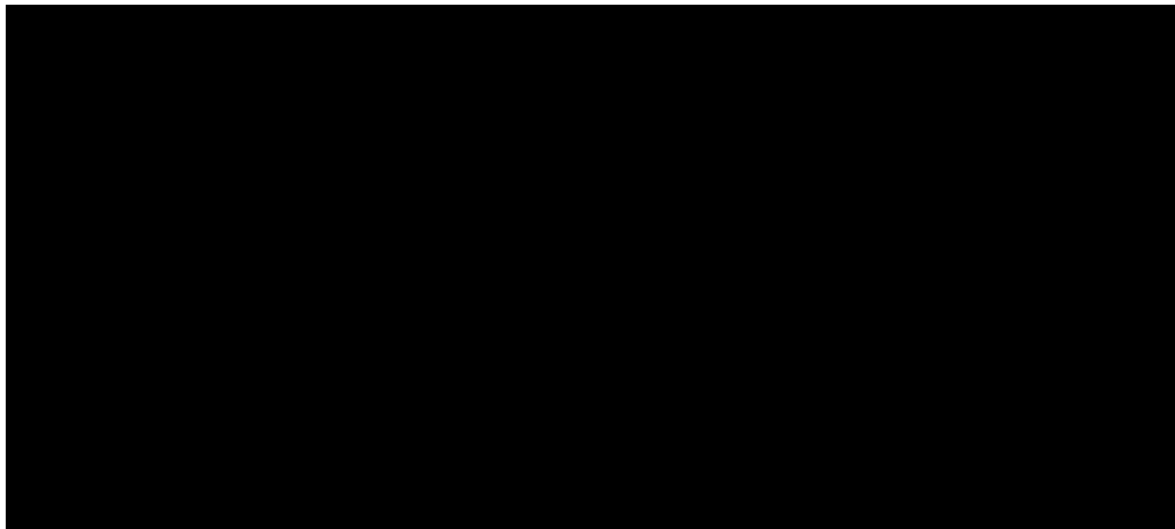
5.2.6 Náklady

Čas do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD)

V základnom nastavení DR modeluje zotrvanie na liečbe pre intervenciu ZANU a liečivá IBR a VEN priamo pomocou krivky PFS získanej zo štúdie ALPINE pre ZANU (náklady na liečbu sa počítajú podľa PFS krivky). Zotrvanie na liečbe pre VEN je limitované hodnotou maximálne 24 cyklov. V prípade liečiva R, DR odvodil TTD krivku fitovaním mediánu zotrvania na liečbe pomocou exponenciálnej distribučnej funkcie. Ako zdroj mediánu TTD pre R zvolil DR klinickú štúdiu ASCEND [52].

Modelovanie zotrvania na liečbe pre jednotlivé intervencie v základnom scenári sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 21). Krivky PFS, resp. TTD sú v základnom scenári DR limitované celkovým prežívaním pacienta v modeli cez mieru rizika.

Obrázok 21: Krivky zotrvania na liečbe pre intervenciu ZANU (krivka PFS) a komparátory IBR (krivka PFS) a VEN+R (zvlášť VEN a R) v základnom scenári DR (krivky zotrvania na liečbe ZANU a IBR sú prekryté)



Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie zotrvania na liečbe pomocou krivky PFS pre intervenciu ZANU a komparátor IBR. V súlade s SPC ZANU a predpokladanou klinickou praxou môže dochádzať aj k skoršiemu ukončeniu liečby. Dôvodom pre ukončenie liečby pred progresiou môže byť napríklad neprijateľná toxicita. Preferujeme modelovanie zotrvania na liečbe pomocou kriviek TTD odvodených z údajov z klinických štúdií.
- **Neakceptujeme** predpoklad rovnakého zotrvania na liečbe pre intervencie ZANU, IBR a liečivo VEN z kombinovaného režimu VEN+R. Zotrvanie na liečbe nemá vplyv na prínosy, ale len na náklady, a preto neakceptujeme modelovanie rovnakými krivkami. DR robustne nepreukázal, že by liečivá v TTD boli porovnateľné. Nastavili sme modelovanie zotrvania na liečbe pre intervenciu ZANU a IBR podľa údajov o TTD pre ZANU, respektíve IBR zo štúdie ALPINE, extrapolovaných pomocou exponenciálnej funkcie. Exponenciálna funkcia bola zvolená z dôvodu najnižších hodnôt informačných kritérií a vizuálneho posúdenia fitu s KM dátami (Tabuľka 13). V prípade zotrvania na liečbe VEN sme zvolili modelovanie zotrvania na liečbe na základe krivky TTD pre IBR. V štúdií MURANO [53] 130 pacientov na liečbe režimom VEN+R z celkového počtu 194 pacientov absolvovalo maximálny počet podaných cyklov VEN definovaných v SPC. Z toho vyplýva, že v čase dosiahnutia maximálneho počtu podaných cyklov VEN by na liečbe malo byť približne 67 % pacientov. NIHO nedisponuje krivkou pre VEN, preto aplikovalo na výpočet zotrvania na liečbe krivku TTD pre IBR. Podľa tohto nastavenia, dostalo poslednú dávku VEN 64 % pacientov.
- **Akceptujeme s neistotou** využitie KM dát z DCO 12/2021 štúdie ALPINE. Krivka TTD vplyva na výpočet nákladov na liečbu. DR sme vyzvali, aby predložil údaje z najnovšieho DCO. DR v rámci odpovede na Výzvu uviedol, že nedisponuje modelom so zapracovanými novšími výsledkami zo štúdie ALPINE. Využitie KM krivky TTD zo staršieho DCO akceptujeme. Vnímame však neistotu spojenú s nevyužitím najnovších dostupných dát, ktoré majú potenciál významne ovplyvniť výšku nákladov v modeli.
- **Akceptujeme** modelovanie zotrvania na liečbe liečiva R z režimu VEN+R na základe mediánu zotrvania na liečbe zo štúdie ASCEND [52]. Predpokladáme, že pacient liečený kombinovaným režimom VEN+R môže ukončiť liečbu R a zároveň pokračovať v liečbe VEN. R sa podáva intravenózne a je možné u tohto pacienta odlíšiť výskyt AE spojených s IV podávaným R od AE VEN. Taktiež podľa protokolu štúdie MURANO mohol pacient ukončiť liečbu R a pokračovať v liečbe VEN [53].
- **Neakceptujeme** limitáciu TTD celkovým prežívaním pacienta v modeli. Podľa SPC ZANU sa liečba užíva do progresie alebo neprijateľnej toxicity [15]. V klinickej štúdií ALPINE bolo umožnené pacientom pokračovať v liečbe aj po progresii ochorenia, ak ošetrojúci lekár to uznal za vhodné vzhľadom na prínosy pre pacienta [31]. Preto dochádza ku kríženiu kriviek TTD a PFS, čo nezodpovedá budúcej klinickej praxi na Slovensku. Limitovali sme TTD krivky jednotlivých intervencií pomocou krivky PFS pre ZANU cez mieru rizika. Krivky TTD podľa NIHO nastavenia sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 22).

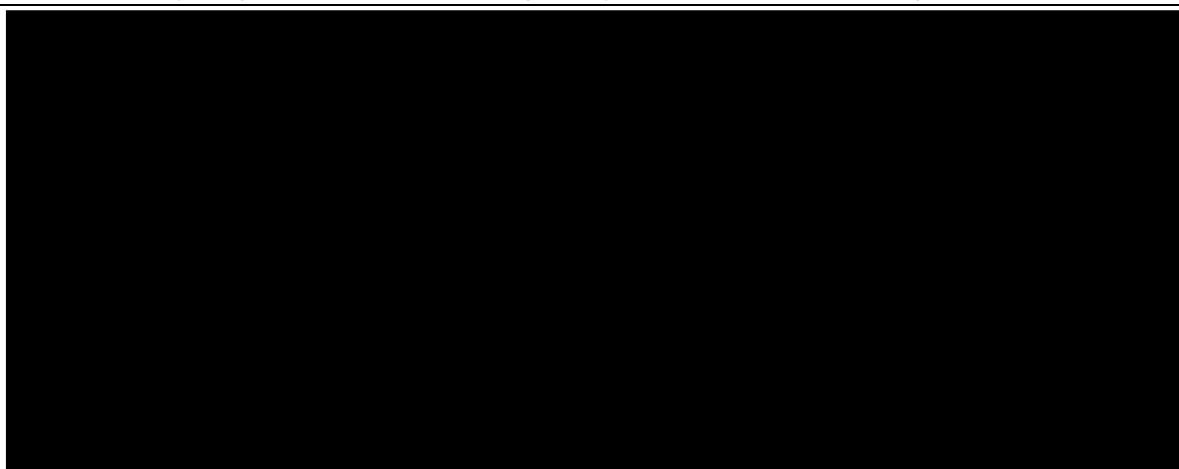
- Zapracovanie vyššie spomenutých nastavení (modelovanie pomocou TTD, prípadne mediánom TTD pre všetky intervencie, ich limitácia krivkou PFS) zvyšuje inkrementálne náklady ZANU voči VEN+R o 5,5-tisíc eur.
- Limitáciu maximálnym trvaním liečby VEN **neakceptujeme**. Podľa SPC sa liečba VEN užíva maximálne 24 mesiacov od 1.dňa 1. cyklu R. R sa podáva po ukončení titračnej schémy VEN a po tom, ako pacient dostával odporúčanú dennú dávku 400 mg VEN počas 7 dní [24]. Prvá dávka R sa pacientovi podá po 5 týždňoch od začatia titrácie VEN. Liečba VEN potom súhrne trvá 25,25 mesiacov, čo po prepočte na 28 dňové cykly je 28 cyklov. Zmenili sme limitáciu z 24 cyklov na 28 cyklov v modeli. Táto zmena znižuje inkrementálne náklady voči VEN+R o 14,8-tisíc eur.
- Identifikovali sme chybu vo vzorci na hárku *TTD details* pri modelovaní TTD krivky liečiva R a VEN. Pri výpočte počtu podaných cyklov R a VEN je namiesto operátora „≥“ použitý operátor „>“. Pri výpočte sa tak počíta s podaním 7 cyklov R namiesto maximálnych 6 cyklov. V prípade VEN model počíta s podaním 25 cyklov liečiva, namiesto 24 (v základnom scenári DR). Opravili sme túto chybu a doplnili sme operátor „≥“. Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady voči VEN+R o 4,6-tisíc eur.
- Identifikovali sme chybu v hárku *Subs Tx Cost* v bunkách určujúcich spôsob podania liečiva VEN. V modeli je nastavený intravenózný spôsob podania, namiesto perorálneho. Zmenili sme nastavenie na perorálne podanie. Uvedená zmena znižuje inkrementálne náklady voči VEN+R o 3,6-tisíc eur.

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD (združené modelovanie)

Funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna		
Weibullova		
Gompertzová		
Log-normálna		
Log-logistická		
Generalizovaná gamma		

Zdroj: [2]

Obrázok 22: Krivky TTD pre intervenciu ZANU a komparátory IBR a VEN+R (zvlášť VEN a R) pri NIHO nastavení modelu



Zdroj: spracovanie NIHO podľa [2]

Jednotkové náklady na lieky

DR v rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 1 DR upravil úhradu ZANU v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekární, vychádzajúcej z Európskej referenčnej ceny, na výšku 5 423,57 eur za balenie. DR vychádzal pri vyčíslení jednotkových nákladov na lieky zo ZKL (1.4.2023). Náklady vyčíslené DR na jednotlivé liečivá použité v modeli sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). V prípade intravenózne podávaného R, ktorého dávkovanie závisí od BSA pacienta, DR počíta s nepoužitým zvyškom balenia. Výpočet je založený na normálnom rozdelení BSA (z angl. Body Surface Area, plocha povrchu tela) pacientov a zaokrúhlení nákladov na najbližšiu zodpovedajúcu veľkosť balenia.

Tabuľka 14: Jednotkové náklady na liečivá použité v ekonomickom modeli

Liečivo	Sila(koncentrácia)/veľkosť balenia	Úhrada
ZANU	80 mg / 120 tbl.	5 423,57 eur
IBR	420 mg / 30 tbl.	5 717,87 eur
VEN	100 mg / 120 tbl	5 135,36 eur
R	10 mg/ml / 20 ml	219,78 eur
R	10 mg/ml / 50 ml	549,36 eur

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na IBR nastavené podľa ZKL. Zistili sme nižšiu úhradu balenia lieku Imbruvica (IBR) podľa zmluvy o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement, MEA). Neverejná výška úhrady za balenie lieku Imbruvica 420 mg je ■■■, ktorú sme zapracovali do modelu. Úprava jednotkových nákladov bola vykonaná aj v následnej liečbe. Zmena zvýšila inkrementálne náklady voči VEN+R o ■■■ eur.
- **Akceptujeme** jednotkové náklady na R nastavené podľa SPC. R je podľa zverejnených dokumentov liečivo, u ktorého sa využíva centrálny nákup [54]. NIHO štandardne využíva úhrady podľa výšky dohodnutej úhrady pri centrálnom nákupe. Nastavenie DR v tomto prípade však akceptujeme, keďže aplikovanie hodnôt z CNL VŠZP by malo len malý dopad na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** výpočet distribúcie BSA pacienta za použitia smerodajnej odchýlky (z angl. Standard deviation, SD) vypočítanej ako 30 % z hodnoty BSA. DR prostredníctvom mailovej komunikácie vysvetlil, že výpočet SD na úrovni 30 % nastavil z dôvodu odporúčania pre nastavenie analýzy citlivosti pri modelovaní. V tomto prípade hodnota vstupuje priamo do výpočtu inkrementálnych nákladov. V hodnotení NICE sa použila hodnota SD priamo zo štúdie ALPINE SD = 0,21 m². Zmenili sme hodnotu SD na 0,21 m². Úprava mala zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu rozdelenia BSA pacientov v modeli. DR vyskladal jednotlivé množstvá balení (200 mg a 500 mg) R tak, že celková dávka sa v rade zvyšuje a znižuje. Táto nepravidelná distribúcia celkovej dávky spôsobuje pri výpočte normálneho rozdelenia BSA pacientov objavovanie sa záporných hodnôt. Dochádza tak k výskytu záporných podielov pacientov s určitým BSA. Pri základnom nastavení modelu časť pacientov vôbec nedostávala liečbu (nenulový podiel pacientov s BSA = 0). Zmenili sme najmenšie balenie R na 100 mg so zodpovedajúcou úhradou podľa ZKL 109,89 eur, namiesto 200 mg balenia. Touto úpravou sa napravili všetky nedostatky výpočtu distribúcie BSA a nebolo potrebné inak meniť nastavenie modelu. Úprava mala za následok zvýšenie inkrementálnych nákladov o 628 eur voči VEN+R.
- **Akceptujeme** využitie normálneho rozdelenia BSA pacientov. DR bližšie nepopisuje postup výberu rozdelenia, ktoré najlepšie popisuje distribúciu BSA u pacientov. Nastavenie DR akceptujeme z dôvodu zanedbateľného vplyvu na výsledok nákladovej efektívnosti.

Náklady na následnú liečbu

DR pri percentuálnom zastúpení jednotlivých terapií v následnej liečbe vychádza z odporúčaní NCCN [10], podľa ktorých v prípade progresie pacienta na BTKI (ZANU, IBR) sa odporúča terapia BCL – 2 inhibítormi (VEN+R) a naopak. Tabuľka nižšie vyjadruje zastúpenie jednotlivých režimov v následnej liečbe (Tabuľka 15). Náklady na následnú liečbu sa v modeli započítavajú jednorazovo pre každého sprogredovaného pacienta v danom cykle. Počet podaných cyklov liečby IBR v následnej liečbe DR získal integrovanou analýzou (z angl. integrated analysis) výsledkov dvoch štúdií RESONATE a RESONATE – 2 ako medián PFS u pacientov, ktorí absolvovali aspoň 3 línie liečby (40,6 mesiacov). Pri dĺžke následnej liečby VEN, DR použil medián TTD zo štúdie MURANO, čo predstavuje 24,4 mesiacov [50]. Keďže podľa SPC sa VEN užíva 24 mesiacov, DR aplikoval hodnotu 24 mesiacov ako maximálnu možnú hodnotu. V prípade R DR predpokladá maximálne možné zotrvanie na liečbe, čiže 6 cyklov.

Tabuľka 15: Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena

Liečba R/R (lína n)	Následná terapia (n+1 línia)	
	IBR	VEN+R
ZANU	0 %	100 %
IBR	0 %	100 %
VEN+R	100 %	0 %

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** zastúpenie terapeutických režimov v následnej terapii. DR pri modelovaní následnej terapie vychádzal z medzinárodných odporúčaní. Odborníčky z klinickej praxe navyše spomenuli aj monoterapiu VEN po liečbe IBR a pri neskorom relapse nad 36 mesiacov aj liečbu kombinovanými režimami bendamustín + R (používanú v špecifických situáciách) a FCR (podľa jednej odborníčky, aj vzhľadom na kumulatívnu toxicitu je nevhodný). Vzhľadom k tomu, že náklady na režim VEN+R sú vyššie ako na monoterapiu VEN, považujeme nastavenie DR za konzervatívne vo vzťahu k nákladovej efektívnosti voči VEN+R a zároveň by zmena nemala vplyv na výsledok voči IBR (predpoklad rovnakého zastúpenia následných liečob po ZANU a IBR).
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na lieky v následnej terapii. Upravili sme jednotkové náklady na IBR podľa diskusie uvedenej v časti jednotkové náklady na lieky.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu zotrvania na následnej liečbe IBR podľa DR. DR predpokladá dĺžku liečby IBR ako medián PFS u pacientov liečiacich sa treťou alebo vyššou líniou z publikácie O'Brien et al. 2019, čo predstavuje 40,6 mesiacov [55]. V tejto publikácii sa uvádza aj priamo medián dĺžky terapie IBR u tejto subpopulácie pacientov (≥ 3 L) na úrovni 39 mesiacov, čo po prepočte predstavuje 42,4 cyklov. Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady voči VEN+R o 3,4-tisíc eur.
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu zotrvania na následnej liečbe režimom VEN+R. Medián zotrvania na liečbe VEN zo štúdie MURANO [50] je 24,4 mesiacov, čo podľa DR je hodnota vyššia ako maximálne trvanie liečby definované v SPC. Podľa SPC nie je maximálne zotrvanie na liečbe definované na 24 mesiacov, ale na 25,25 mesiacov (diskusia v časti Čas do ukončenia liečby). Nastavili sme dĺžku následnej terapie liečivom VEN na 27 cyklov, čo predstavuje 24,4 mesiacov podľa štúdie MURANO. Uvedená zmena zvyšuje inkrementálne náklady voči VEN+R o 6,5-tisíc eur.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje lichobežníkovú metódu korekcie na polovicu cyklu (z angl. Trapezoidal Method) priamo na distribúciu pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch. DR neaplikuje korekciu pri výpočte nákladov na liečbu a podanie liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. DR neaplikoval korekciu na polovicu cyklu pri výpočte nákladov na lieky z dôvodu konzervatívnejšieho prístupu. Cena balenia je prepočítaná na 28 dní a uplatnená na začiatku terapeutického cyklu. Preto pri neaplikovaní korekcie dochádza automaticky k zahrnutiu odpadu, keďže náklady na celý cyklus sa pripočítajú hneď na začiatku cyklu. Stotožňujeme sa s vysvetlením DR.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na nežiaduce udalosti a manažment liečby použil Databázu jednotkových nákladov MZ SR. Náklady na liečbu AE boli v modeli uplatnené jednorazovo v prvom cykle. Pri každej intervencii boli kalkulované ako súčin frekvencie výskytu nežiaduceho účinku a korešpondujúcich nákladov. Pri výpočte nákladov na manažment a monitorovanie pacienta DR vychádzal z konania liečiva akalabrutinib v NICE (TA689) a Katalógu prípadových paušálov. Náklady spojené so starostlivosťou v terminálnej fáze ochorenia vo výške 1 212,56 eur boli prevzaté zo správneho konania ID 22010 (VEN + obinutuzumab). V modeli sa počíta aj s nákladmi na profylaxiu syndrómu rozpadu nádoru (z angl. Tumor Lysis Syndrome, TLS) pri terapii VEN (v prípade komparátora VEN+R a taktiež pri následnej terapii VEN+R). Náklady na profylaxiu TLS vo výške 208,97 eur boli prevzaté z konania ID 22010 [56].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v prípade IV podávaného R počíta s nespotrebovanými baleniami podľa normálneho rozdelenia BSA (diskutované vyššie). V prípade intervencií podávaných perorálne DR neaplikoval korekciu na polovicu cyklu pri výpočte nákladov na liečbu, a tak korigoval celkové náklady o nespotrebované balenia lieku (popísané vyššie).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Celkovo hodnotíme model ako dizajnovu prehľadný a užívateľsky zrozumiteľný. Neidentifikovali sme problémy vo fungovaní modelu. Bolo však potrebné zapnúť automatické prepočítavanie výsledkov.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach s 24,2 mesačným mediánom sledovania zo štúdie ALPINE (dodaný v odpovedi na Výzvu na opravu č.1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). ZANU je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči VEN+R s inkrementálnymi nákladmi 149 686 eur a nákladovo efektívny voči IBR s inkrementálnymi nákladmi -16 528 eur.

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR

Náklady		ZANU	IBR	VEN+R
Primárna liečba	Lieky	303 932 €	320 424 €	117 178 €
	Administrácia liečiva	0 €	0 €	83 €
	AE	402 €	438 €	843 €
	TLS profylaxia	0 €	0 €	209 €
Manažment liečby	Pred progresiou	123 €	123 €	123 €
	Po progresii	12 790 €	12 790 €	12 790 €
Následná liečba		50 466 €	50 466 €	86 878 €
Profylaxia TLS v následnej liečbe		77 €	77 €	0 €
Terminálna starostlivosť		713 €	713 €	713 €
Celkové náklady		368 502 €	385 030 €	218 816 €
Inkrementálne náklady			- 16 528 €	149 686 €

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 24,2 mesačných dátach ukazuje, že ZANU nie je nákladovo efektívny voči komparátoru VEN+R pri požadovanej úhrade. Voči komparátoru IBR je ZANU nákladovo efektívny v základnom scenári. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu pri 24,2 mesačnom sledovaní potrebuje poskytnúť zľavu na balenie Brukinsa, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

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

- Zotrvanie na liečbe podľa kriviek TTD a ich limitácia pomocou PFS.
- Úhrada IBR bola upravená podľa MEA zmluvy lieku Imbruvica.
- Úprava najmenšieho balenia R pri výpočte nákladov na R.
- Úprava trvania následnej liečby IBR na 42,4 cyklov (39 mesiacov) podľa publikácie O'Brien et al. 2019.

- Úprava trvania následnej liečby VEN 24,4 mesiacov podľa štúdie MURANO.
- Úprava limitácie podaných cyklov VEN z 24 cyklov na 28 cyklov.
- Úprava počtu podaných cyklov R a VEN (nahradenie operátora „>“ za „≥“).
- Úprava spôsobu podania VEN v následnej liečbe (na perorálne).
- Aplikovanie hodnoty smerodajnej odchýlky BSA zo štúdie ALPINE.
- Tabuľky úmrtnosti všeobecnej populácie boli aktualizované pre rok 2022.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 17), ZANU dosahuje inkrementálne náklady voči IBR na úrovni ■■■ eur a voči VEN+R na úrovni ■■■ eur, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie lieku Brukinsa v indikácii R/R CLL maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 423,57 eur.

Výsledok NIHO je spojený s extrémnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte otáznej porovnateľnosti medicínskeho účinku ZANU a VEN+R.

Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Náklady		ZANU	IBR	VEN+R
Primárna liečba	Lieky	■■■	■■■	■■■
	Administrácia liečiva			
	AE			
	TLS profylaxia	■■■	■■■	■■■
Manažment liečby	Pred progresiou			
	Po progresii			
Následná liečba				
Profylaxia TLS v následnej liečbe				
Terminálna starostlivosť				
Celkové náklady		■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■	■■■

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 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 18: 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 extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Požadujeme preto od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy

diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO) alebo použitie iných mechanizmov v zmluve, ktoré znížia túto neistotu. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Riziko, že liek Brukinsa má horšiu klinickú účinnosť ako kombinácia venetoklax + rituximab považujeme za vysoké.** NMA2, pomocou ktorej DR dokazuje zameniteľnosť intervencie ZANU a komparátora VEN+R, má viaceré nedostatky vo validite popísané v texte vyššie (časť 4.4.2) a výsledky sa získali so širokým intervalom spoľahlivosti. Výber CMA analýzy predstavuje zdroj neistoty, keďže existujú len dôkazy nízkej validity potvrdzujúce porovnateľnosť prínosu ZANU a VEN+R. DR v podaní pre NICE nepovažoval komparátor VEN+R za relevantný, no poskytol CUA analýzu vzhľadom na vyjadrené pochybnosti od EAG. V analýze aplikoval HR získané z NMA1 [38] a výsledky preukázali, že ZANU je menej nákladný a zároveň menej efektívny ako režim VEN+R. Pokles relatívnej hodnoty QALY (t.j. klinickej inferiorita hodnotenej technológie) v CUA je v súčasnom systéme na Slovensku neakceptovateľný a viedol by k zamietnutiu technológie v procese kategorizácie.
- DR nedodal najnovšie dostupné výsledky klinickej štúdie ALPINE [41]. Nevyužitie údajov z najnovšieho DCO považujeme za zdroj neistoty z dôvodu neistého vplyvu na výsledok nákladovej efektívnosti. DR v rámci odpovede na Výzvu č.3 porovnal KM dáta z DCO8/2022 a z DCO 12/2021. DR neposkytol porovnanie KM dát pre ukazovatele OS a TTD. Zároveň výsledky štúdie implementované do modelu DR neporovnal s najnovšie dostupnými výsledkami z DCO 5/2023.

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 tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. eur ■. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu podielu nahrádzania liečby VEN+R.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladá rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 02/2024 (predpokladaný termín zaradenia do ZKL podľa DR). Dĺžka cyklu v modeli dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Model, BIM) je 28 dní a je zhodná s dĺžkou cyklu vo farmako-ekonomickom modeli. Do výpočtu vstupuje dávkovanie liečiv podľa SPC a miera zotrvania na liečbe je pre všetky intervencie počítaná podľa PFS krivky ZANU zo štúdie ALPINE (KM krivka extrapolovaná exponenciálnou distribučnou funkciou, viac v kapitole 5.2.6). V prípade liečiv VEN a R (v režime VEN+R) je zotrvanie na liečbe limitované maximálnym počtom podaných cyklov VEN v súlade s SPC VEN [24]. Jednotkové náklady, rovnako ako v ekonomickom modeli, DR čerpal zo ZKL.

Na základe epidemiologického prieskumu dodaného v rámci kategorizačného konania lieku Imbruvica (ID22614) [57] predstavoval v roku 2018 celkový počet pacientov liečených v 2. a 3. línii 150 pacientov. Vzhľadom na kategorizáciu kombinovaného terapeutického režimu VEN + obinutuzumab v 1. línii DR predpokladá, že zastúpenie režimu VEN+R a BTKI (ZANU, IBR) v terapiách R/R CLL bude podobné (v pomere 1:1). BTKI budú podľa DR preferované po zlyhaní liečby BCL-2 inhibítormi vzhľadom k nižšiemu riziku skríženej rezistencie a naopak. Celkový počet pacientov vhodných na terapiu ZANU DR odhadol na 60 pacientov ročne, čo predstavuje v čase konštantnú penetráciu trhu na úrovni 40 % (Tabuľka 19).

DR ďalej v analýze dopadu na rozpočet predpokladá:

- V modeli boli zohľadnené náklady na AE, vyskytujúce sa aspoň u 2 % pacientov ≥ 3 . stupňa. Náklady na terapiu AE DR aplikoval v roku začatia terapie a sú rovnaké ako v FEM.
- Pri výpočte nákladov na liečbu DR počíta s nákladmi na podanie pri IV administrovaných liečiv, konkrétne pri R.

Tabuľka 19: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov vhodných na liečbu R/R CLL	138	150	150	150	150
Penetrácia trhu	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %
Počet pacientov vhodných na liečbu ZANU	48	60	60	60	60

Zdroj: NIHO spracovanie na základe údajov DR [2]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20 a Tabuľka 21). Upravili sme dátum zaradenia do ZKL na júl 2024, čo je najskorší možný termín zaradenia do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty.

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■
Náklady na ZANU (bez NU)	■	■	■	■	■
Náklady na NU pri ZANU	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (bez NU)**	■	■	■	■	■
Náklady na NU pri nahrádzanej liečbe	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet vrátane NU	■	■	■	■	■

* predpokladaný dátum zaradenia 1.7.2024

** Nahrádzaná liečba podľa DR 100 % IBR a 0 % VEN+R

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Rok	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■
Náklady na ZANU	■	■	■
Náklady na IBR	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme odhad DR o veľkosti populácie pacientov. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR využíva údaje z epidemiologického prieskumu prezentovaného pri konaní lieku Imbruvica. Výsledky prieskumu sú za rok 2018, v ktorom začalo liečbu v 2. a 3. línii 150 pacientov. Prieskum nadhodnocuje počty pacientov, keďže zahŕňa aj pacientov s neskorým relapsom. Neskorý relaps bez genetických aberácií malo ■ pacientov v druhej línii liečby. Z celkového počtu 150 pacientov je potrebné odčítať ■ pacientov s neskorým relapsom bez del17p/TP53. Potom celkový počet pacientov liečených v 2. a 3. línii je ■.
- Prieskum využitý DR podhodnocuje počty pacientov o pacientov liečených vo vyšších líniiach. Podiel pacientov na alebo po liečbe vyššími líniami liečby je relatívne nízky, podľa dostupnej literatúry na úrovni 6,71 % [58]. Celkový počet pacientov s R/R CLL rozšírený o pacientov na vyšších líniiach liečby bude ■ pacientov.
- Klinická odborníčka A odhadla populáciu pacientov s R/R CLL na 160 – 180 pacientov. Z toho pacientov s pozitivitou TP53 odhadla na 25 % z celej kohorty, čiže 40 – 45 pacientov. Včasný relaps do 36 mesiacov (bez aberácií TP53) má približne 48 – 54 pacientov. Spolu odhadla populáciu pacientov vhodných na liečbu R/R CLL na 99 pacientov ročne.
- Odhad počtu pacientov klinickej odborníčky A je ■, ako výpočet NIHO založený na prieskume klinickej praxe, z ktorého vychádza aj odhad DR. DR pri odvodení neodčítal počty pacientov s neskorým relapsom. Predpokladáme celkový počet pacientov vhodných na liečbu ZANU na úrovni ■ pacientov ročne.

Neakceptujeme penetráciu trhu odhadnutú DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** maximálnu výšku penetrácie trhu na úrovni 40 %. DR predpokladá zastúpenie BTKI a režimu VEN+R pri liečbe R/R CLL v pomere 1:1. U tejto populácie pacientov predpokladá dominantné zastúpenie ZANU na úrovni 80 %. Na základe týchto predpokladov DR odhadol penetráciu trhu na 40 %, ktorá sa s časom nemení. Klinická odborníčka odhadla penetráciu na 1/3 pacientov, čo je porovnateľná hodnota s navrhnutou penetráciou DR.
- **Neakceptujeme** odhad vývoja penetrácie trhu navrhnutý DR. Vzhľadom na chronický charakter ochorenia, pri ktorom nie je potrebné podávať terapiu každému pacientovi so zaznamenanou progresiou ochorenia, predpokladáme v prvý rok nižšiu penetráciu trhu na úrovni 20 %.
- Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu intervenciou ZANU podľa NIHO zobrazuje pre jednotlivé roky tabuľka nižšie (Tabuľka 22)

Tabuľka 22: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu ZANU podľa NIHO

Počet pacientov začínajúcich liečbu v roku 2018	150 pacientov				
Pacienti s neskorým relapsom (■ pacientov)	■ pacientov				
Pacienti liečení vo vyšších líniiach liečob (+6,71 %)	■ pacientov				
Rozšírenie o pacientov liečených vo vyšších líniiach terapie (+6,71 %)	■ pacientov				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientov vhodných na liečbu R/R CLL	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu	20 %	40 %	40 %	40 %	40 %
Počet pacientov vhodných na liečbu ZANU	■	■	■	■	■

Ďalšie zmeny vykonané NIHO v modeli dopadu na rozpočet, okrem vyššie spomenutých v časti 6.2.1:

- **Neakceptujeme** modelovanie zotrvania na liečbe pre všetky intervencie v BIM podľa krivky PFS získanej pre rameno ZANU. V súlade s nastavením NIHO vo farmako-ekonomickom modeli (časť 5.2.6), nastavili sme zotrvanie na liečbe podľa kriviek TTD limitovaných krivkami PFS (cez mieru rizika) zo štúdie ALPINE pre ZANU a IBR. V prípade režimu VEN+R NIHO aplikovalo zotrvanie na liečbe pre VEN podľa krivky TTD IBR do maximálneho počtu podaných cyklov podľa SPC a pre R podľa mediánu TTD fitovaného exponenciálnou funkciou.
- **Neakceptujeme** nezohľadnenie maximálneho počtu podaných cyklov R podľa SPC. DR v modeli nezohľadňuje maximálne podaných 6 cyklov R. Rozdelili sme modelovanie dopadu na rozpočet režimu VEN+R na jednotlivé liečivá a aplikovalo zotrvanie na liečbe v súlade s SPC.
- **Neakceptujeme** spôsob limitácie zotrvania na liečbe VEN podľa DR. DR limituje výpočet zotrvania na liečbe režimom VEN+R hodnotou maximálne 24 mesiacov. Táto hodnota nie je v súlade s SPC VEN, podľa ktorého je potrebné ukončiť liečbu po 25,25 mesiacov (28 cyklov). Rozdelili sme modelovanie dopadu na rozpočet režimu VEN+R na jednotlivé liečivá a aplikovalo zotrvanie na liečbe v súlade s SPC.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie komparátora VEN+R do nahrádzanej liečby v BIM. DR predpokladá, že dostupnosť ZANU neovplyvní klinické rozhodnutie, či použiť fixný režim s VEN alebo kontinuálnu liečbu BTKI. NIHO sa nestotožňuje s vyjadrením DR. NIHO má za to, že menšia časť pacientov v súčasnosti liečená režimom VEN+R by po prípadnom zaradení ZANU do ZKL bola vhodná na liečbu ZANU. V súlade s týmto predpokladom je vyjadrenie odborníka k hodnoteniu lieku Imbruvica (ID 27157) [7], ktorý po terapii režimom VEN+IBR v prvej línii predpokladá v následnej línii *retreatment* IBR alebo VEN+R. V prípade potenciálneho zaradenia ZANU do ZKL je teda možné, že pacient liečený v prvej línii VEN+IBR buď dostane ZANU, IBR alebo VEN+R v následnej línii liečby. Vzhľadom na nedostupnosť informácií, zvolili sme mieru nahrádzania režimu VEN+R na úrovni 10 %.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na IBR. V súlade s diskusiou vyššie (kapitola 5.2.6) NIHO upravilo náklady na balenie lieku Imbruvica (IBR) podľa MEA zmluvy na ■.
- Do modelu sa aplikovali náklady na terapeutické cykly vypočítané vo farmako-ekonomickom modeli (vzhľadom na rôzne náklady v 1. a ďalšie cykly pri liečbe VEN+R).

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 Brukina v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur ■. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá

spočíva najmä v odhade podielu nahrádzania liečby VEN+R. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 23 a Tabuľka 24).

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO - rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■
Náklady na ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)	■	■	■	■	■
Náklady na ZANU pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■
Náklady na IBR	■	■	■	■	■
Náklady na VEN	■	■	■	■	■
Náklady na R	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu - mix komparátorov***	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)	■	■	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade(■ eur)	■	■	■	■	■

*** predpokladáme zastúpenie nahrádzanej liečby 90% IBR a 10 % VEN+R

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

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia

Rok	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■
Náklady na ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)	■	■	■
Náklady na ZANU pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■
Náklady na IBR	■	■	■
Náklady na VEN	■	■	■
Náklady na R	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu - mix komparátorov	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)	■	■	■
Čistý dopad na rozpočet pri nákladovo efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■

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 prídanie indikačných centier a zosúladienie indikačných obmedzení ZANU, IBR a akalabrutinibu. DR v navrhovanom indikačnom obmedzení nedefinoval špecializované centrá oprávnené indikovať liečbu ZANU. V indikačnom obmedzení akalabrutinibu nie sú špecifikované centrá, v prípade VEN sú v indikačnom obmedzení centrá definované, aj v prípade IBR. Klinickí odborníci považujú za vhodnejšie, aby liečba bola naďalej indikovaná v centrách, kde majú lekári dostatočné skúsenosti s cieľovou liečbou. Klinická odborníčka A uviedla, že „všeobecne je vhodnejšie centralizovať pacientov, lebo vidíme signifikantné rozdiely podľa skúseností lekára a aj podľa tímu, v ktorom pracuje.“

7.2. Etická analýza

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

Výsledky klinickej štúdie ALPINE preukázali prínos v ukazovateli PFS voči IBR, čo má dopad na zlepšenie zdravotného stavu pacienta. V ukazovateli OS sa nepreukázal štatisticky významný rozdiel medzi ZANU a IBR, čo súvisí aj s krátkym časom sledovania. V porovnaní s kombinovaným režimom VEN+R, ZANU nepreukázal prínos v klinických ukazovateľoch. Riziko, že liek Brukinsa má horšiu klinickú účinnosť ako kombinácia VEN+R považujeme za vysoké. V porovnaní s komparátorom IBR, ZANU preukázal nižšiu mieru výskytu kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí a zlepšenie kvality života, ktoré dosiahlo hranicu klinickej významnosti. Dôkazy prínosov a strát na zdraví u pacientov s výkonnostným stavom podľa ECOG > 1 sú nedostatočné, keďže štúdia ALPINE zahŕňala minimálny počet takýchto pacientov. Neboli identifikované potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie ZANU. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.2.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

CLL je chronické ochorenie a väčšina pacientov zažije aspoň jeden relaps, prípadne rekurenciu. Odborníčky z klinickej praxe preto vidia prínos intervencie v možnosti rozšírenia palety dostupných režimov s cieľom realizovať personalizovanú medicínu. Skupina pacientov s CLL je rôznorodá s ohľadom na vek, komorbidity, súčasnú liečbu, genetický profil, výkonnostný stav, rizikové skóre, sociálne zázemie a osobné preferencie každého pacienta. Preto je výhodné pre lekára mať možnosť využívať terapiu liekom, ktorého bezpečnostný profil je odlišný od v súčasnosti zaužívanej terapie. Možnosť voľby optimálneho preparátu podľa odborníčky A predstavuje významný krok k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti.

7.2.3 Rovnosť (F0012, H0012)

[REDAKOVANÉ]. Tieto zdroje môžu byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.3. Organizačné aspekty

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

ZANU je podávaný perorálne jedenkrát alebo dvakrát denne. Rovnako aj IBR je podávaný perorálne. Anglická patientska organizácia CLL support pre NICE uviedla, že vníma nevýhodu v tom, že ZANU je podávaný dvakrát denne, zatiaľ čo IBR jedenkrát [19]. Terapia VEN+R je založená na 6 terapeutických cykloch R podávaného intravenózne a v kontinuálnej terapii VEN perorálne po dobu 24 mesiacov. Taktiež je v prípade terapie režimom VEN+R potrebná častejšia hospitalizácia z dôvodu možného vzniku syndrómu spôsobeného rozpadom nádoru.

7.3.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia rozhoduje o liečbe lekár so špecializáciou v odbore hematológia alebo onkológia. Podľa žiadosti DR je potrebný súhlas ZP, čo však nie je spomenuté vo FER.

V indikačnom obmedzení ZANU nie sú špecifikované centrá oprávnené rozhodovať o spôsobilosti na liečbu, na rozdiel od IBR. IO IBR špecifikuje možnosť indikovať liečbu na tieto centrá:

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

Súčasťou žiadosti IBR (ID 27156, 27157) v indikácii CLL, hodnotenou NIHO (hodnotenie č. 33), však DR navrhuje zrušenie indikačných centier, keďže IO iného kategorizovaného liečiva na báze BTKI – akalabrutinibu – špecializované centrá nekonkretizuje. Centrá, po právoplatnom rozhodnutí MZ SR, ostávajú súčasťou znenia IO IBR. **Evidujeme nesúlad v IO jednotlivých BTKI v kontexte definovania špecializovaných pracovísk, v ktorých by mali byť BTKI predpisované. Konkrétne existuje nesúlad medzi IO akalabrutinibu voči IBR a ZANU.**

Podľa klinickej odborníčky A, by mal rozhodovať o liečbe trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácii v centre s lôžkovou časťou. Odborníčka konkrétne spomenula tieto centrá:

- Klinika hematológie a transfuziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
- Klinika onkohematológie, Národný onkologický ústav v Bratislave
- Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine
- Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice v Banskej Bystrici
- Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice v Prešove
- Klinika hematológie a onkológie Univerzitnej nemocnice Louisa Pasteura v Košiciach.

Následne po nastavení na liečbu môže pacient prejsť do starostlivosti lekára v rajóne.

Klinická odborníčka B uviedla, že vzhľadom k tomu, že ide o nový liek sú potrebné vysoké odborné znalosti (prehľad lekára 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 BTKI. Naopak ibrutinib, vzhľadom na dĺžku jeho používania na Slovensku, takmer 10 rokov, by mohli už na odporúčanie lekára z centra predpisovať atestovaní špecialisti v rajónnych ambulanciách.

V indikačnom obmedzení ZANU nie sú však špecifikované centrá oprávnené rozhodovať o spôsobilosti na liečbu, na rozdiel od IBR.

7.4. Sociálno-pacientske aspekty

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

Anglická pacientska organizácia CLL support pre NICE uviedla, že pacient s CLL takmer vždy relabuje a je potrebné mať k dispozícii viacero liečiv. Organizácia Leukaemia Care uviedla, že až 64,6 % pacientov sa obáva toho, že sa vyčerpajú všetky liečebné možnosti pre nich vhodné. Očakávajú, že liečba ZANU bude v porovnaní s IBR vhodnejšia najmä pre pacientov s kardiologickými komorbiditami. V prípade liečby režimom VEN+R musí byť veľa pacientov hospitalizovaných z dôvodu prevencie a liečby syndrómu spôsobeného rozpadom nádoru [19].

7.4.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníčka A uviedla, že vzhľadom na vyššiu medzinárodnú incidenciu CLL v porovnaní s incidenciou na Slovensku, sa zrejme časť pacientov na Slovensku nedostane k liečbe, pričom nevieme identifikovať ktorí. V prípade pacientov s ťažkými komorbiditami existujú problémy s ich cestovaním v rámci okresu a aj do špecializovaných centier.

Klinická odborníčka A uviedla špecializované centrá ktoré majú dostatočné skúsenosti s liečbou CLL. Tieto centrá sa nachádzajú v Bratislave (2 centrá), Banskej Bystrici, Martine, Prešove a Košiciach. Keďže sa dve centrá nachádzajú v jednom meste (Bratislava), tak dochádza k tomu, že v Trnavskom a Nitrianskom kraji sa nenachádza žiadne špecializované centrum a tak pacienti z tejto oblasti môžu mať problém dochádzať za zdravotnou starostlivosťou.

Odborníčka B vníma nerovnosť v prístupe u pacientov s relapsom ochorenia po viac ako 18 mesiacoch od poslednej liečby, ktorí 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 BTKI, ktoré sú účinnejšie ako klasická imunochemoterapia.

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

Liečba ZANU je podávaná perorálne a pacient tak nemusí chodiť na pravidelné podávanie terapie do centra. Rovnako aj liečba IBR sa podáva perorálne, no pri kombinovanom režime VEN+R je potrebné absolvovať 6 cyklov terapie R administrovanej intravenózne. Pacient teda musí dochádzať na terapiu do zdravotníckeho zariadenia, čo môže ovplyvňovať jeho každodenný život a schopnosť pracovať. Anglická patientska organizácia CLL support pre NICE uviedla, že pacienti s CLL majú zvýšené riziko infekcií a tak sa izolujú, čo má zlý vplyv na kvalitu ich života. Veľa pacientov s CLL muselo ukončiť svoju prácu, čo nepriaznivo ovplyvnilo ich finančnú situáciu [19]. ZANU vzhľadom na nižší výskyt AE môže umožniť pacientom venovať sa práci a každodennému životu.

7.4.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Každá liečba vyžaduje dôsledné vysvetlenie lekárom a pochopenie cieľa, priebehu a limitácii liečby pacientom. Podľa vyjadrenia odborníčky B je potrebné pri výbere vhodného liečebného režimu zohľadniť aj osobné preferencie pacienta.

V prípade, ak je pacient nastavený na liečbu v špecializovanom centre jedným odborníkom a následne prejde do starostlivosti rájónového hematológa/onkológa, môže dochádzať k problémom s komunikáciou medzi pacientom a lekárom. Je potrebné zosúladiť poskytované informácie poskytované pacientovi od viacerých lekárov.

7.4.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

ZANU sa podáva dospelým pacientom. Ženy nesmú otehotnieť počas užívania ZANU a v priebehu jedného mesiaca od ukončenia liečby. Ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu majú používať súbežne aj bariérovú metódu, keďže nie je známe, či ZANU znižuje účinok hormonálnej antikoncepcie. Zvýšená pozornosť má byť venovaná pacientom, ktorí prekonalí vírus hepatitídy B, keďže ZANU môže spôsobiť opätovnú aktivitu vírusu [15].

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.
Autori: Ing. Martin Schoeller, PhD.
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.
MUDr. Matej Palenčár
Mgr. Nina Královič

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Odborník 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

Schoeller, M., Šeliga, L., Tomek, F., Královič, N., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 53B; 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 EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad znamená, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). 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] Tomáš Büchler, et al. Speciální onkologie, druhé aktualizované a doplněné vydání. *Maxdorf jessenius*, **2020**, ISBN 978-80-7345-651-1, s. 290.
- [2] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Brukinsa a jeho prílohy; ID konania 29317, **2023**.
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29317>
- [3] Štecová, N. Liečba relapsu a refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie. *Onkológia*, **2014**, 9(5), s. 301-304.
www.solen.sk/storage/file/article/060bf32053ade504d2e423bacbeef36b.pdf
- [4] Mikušková, E., Demitrovičová, L. Chronická lymfocytová leukémia – staging a liečba (2. časť). *Onkológia*, **2008**, 6, s. 381-385.
<https://www.solen.sk/index.php/sk/casopisy/onkologia/chronicka-lymfocytova-leukemia-staging-a-liecba-2-cast>
- [5] Campo, E., Cymbalista, F., Ghia, P. et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*, **2018**, 103 (12), s. 1956 – 1968. DOI: 10.3324/haematol.2018.187583
- [6] Plank, L., Vranovský, A., Ballová, V., et al. Stratégia liečby malígnych lymfómov – Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. *Onkol. Supl.*, **2018**, 13, ISSN 1336-8176. Dostupné online dňa 21.9.2023 na odkaze:
<https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [7] Juračka, M., Blahová, J., Kozák, D., Palenčár, M.: Liečivo Ibrutinib (Imbruvica) v kombinácii s venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s dosiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 33; **2023**; Bratislava: NIHO.
- [8] Mikušková, E., Demitrovičová, L. Chronická lymfocytová leukémia – biológia, klinický obraz a prognóza (1. časť). *Onkológia*, **2008**, 5, s. 316-319. <https://www.solen.sk/storage/file/article/fc1aa7428c54936082108fb3eaf554e1.pdf>
- [9] 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
- [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Ver. 3.2023, **2023**. Dostupné online dňa 22.9.2023 na odkaze: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
- [11] Plank, L., Vranovský, A., Ballová, V., et al. Stratégia liečby malígnych lymfómov – Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. *Onkol. Supl.*, **2018**, 13, ISSN 1336-8176. Dostupné online dňa 22.9.2023 na odkaze:
<https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [12] Hallek, M., Cheson, B.D., Catovszk, D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, **2018**, 131(25), 2745-2760. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
- [13] MZ SR; Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)/ malobunkového lymfómu z B-buniek (SLL). Dostupné dňa 25.9.2023 na odkaze:
https://health.gov.sk/Zdroje?Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Nove/Onkologicka_genetika-SDLP_pre_diagnostiku_chronickej_lymfocytovej_leukemie_CLL.pdf
- [14] Linkos.cz, performance status, dostupné online dňa 12.1.2024 na odkaze: <https://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/>
- [15] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Brukinsa. Dostupné online dňa 25.9.2023 na odkaze:
https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_sk.pdf
- [16] Singh, S.P., Dammeijer, F., Hendriks, R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular Cancer*, **2018**, 17 (57). DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z
- [17] Wolska-Washer, A., Robak, T. Zanubrutinib for the treatment of lymphoid malignancies: Current status and future directions. *Front. Oncol.*, **2023**, 13:1130595. DOI: 10.3389/fonc.2023.1130595
- [18] EMA; Brukinsa. Dostupné dňa 26.9.2023 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>
- [19] NICE; Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID5078]. Dostupné online dňa 28.3.2024 na odkaze:
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10964>
- [20] SÚKL; konanie k lieku Brukinsa, spisová značka SUKLS120337/2023. Dostupné na odkaze:
<https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS120337%2F2023>
- [21] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Imbruvica a jeho prílohy; ID konania 27156, **2022**.
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27156>
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Imbruvica. Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf
- [23] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2023 – 30.11.2023. Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze:
<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202311>

- [24] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Venclyxto 100 mg filmom obalené tablety. Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sk.pdf
- [25] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku MabThera 500 mg infúzny koncentrát. Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Calquence 100 mg filmom obalené tablety. Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml. Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=729754&dok_sec=156d83e5ab3691ee6a41c415179abcca
- [28] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát. Dostupné online dňa 2.10.2023 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_sk.pdf
- [29] ŠÚKL; Aktualizácia informácie ohľadom zrušenia registrácie lieku Mabcampath (alemtuzumab). Dostupné online dňa 2.10.2023 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/bezpecnostne-upozornenia/aktualizacia-informacie-ohladom-zrusenia-registracie-lieku-mabcampath-alemtuzumab?page_id=3088
- [30] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Zydelig 100 mg filmom obalené tablety. Dostupné online dňa 2.10.2023 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_sk.pdf
- [31] ClinicalTrials.gov; A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ALPINE). Dostupné online dňa 26.9.2023 na odkaze: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734016>
- [32] Hallek, M., Cheson, B.D., Catovsky, D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, **2008**, 111(12), 5446 – 5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906
- [33] Tam, C. S., Lamanna, N., O'Brien, S.M., et al. Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib versus ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: results from the ALPINE Trial. In *Current medicinal research and opinion*, **2023**. DOI 10.1080/03007995.2023.2262378.
- [34] Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **1993**, 85(5), 365–376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
- [35] Tomek F., Colotková K., Palenčár M., Šeliga L., Kozák D.: Liečivo sacituzumab govitekan (Trodelvy) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 52; **2023**; Bratislava: NIHO.
- [36] EQ-5D, EQ-5D-5L/About. Dostupné online dňa 15.1.2024 na odkaze: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
- [37] Seymour, J.F., Kipps, T.J., Eichhorst, B. et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **2018**, 378(12), 1107–1120. doi:10.1056/nejmoa1713976
- [38] Chanan-Khan, A., Liu, T., Yang, K. PB1887: NETWORK META-ANALYSIS OF PROGRESSION FREE SURVIVAL IN THE TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. In *HemaSphere*, **2022**. doi: 10.1097/01.HS9.0000850400.19760.77
- [39] Hillmen, P., Eichhorst, B., Brown, J.R. et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **2023**, 41 (5), 1035-1045. DOI: 10.1200/JCO.22.00510
- [40] Brown, J.R., Eichhorst, B., Hillmen, P. et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **2023**, 388:319-332. DOI: 10.1056/NEJMoa2211582
- [41] Brown, J.R., Eichhorst, B.F., Lamanna, N., et al. Extended Follow-up of ALPINE Randomized Phase 3 Study Confirms Sustained Superior Progression-Free Survival of Zanubrutinib Versus Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL). In *Blood*, **2023**, 142 (suppl. 1):202. DOI: 10.1182/blood-2023-174289
- [42] Hallek, M., Cheson, B.D., Catovsky, D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. In *Blood*, **2008**, 111(12):5446-5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906
- [43] ClinicalTrials.gov; A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ALPINE). Dostupné online dňa 11.3.2024 na odkaze: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734016>
- [44] ClinicalTrials.gov; Study of Acabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Participants With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Dostupné online dňa 28.2.2024 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477696>
- [45] ClinicalTrials.gov; A Study of Acabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. Dostupné online dňa 28.2.2024 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970318#publications>
- [46] ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO). Dostupné online dňa 28.2.2024 na odkaze: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471>

- [47] Protokol štúdie ALPINE. Dostupné online dňa 16.1.2024 na odkaze: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2211582/suppl_file/nejmoa2211582_protocol.pdf
- [48] Jansen, J.P., Trikalinos, T., Cappelleri, J.C. et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. In *Value in health*, 17, **2014**, 157-173. DOI: 10.1016/j.jval.2014.01.004
- [49] Bačík A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozák, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ TC alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; **2023**; Bratislava: NIHO.
- [50] ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO). Dostupné online dňa 25.1.2024 na odkaze: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471>
- [51] ŠU SR; Úmrtnostné tabuľky. Dostupné online dňa 25.1.2024 na odkaze: https://slovak.statistics.sk/wps/wcm/connect/0f24738f-f440-45f3-80f7-c88606d366d6/Umrtnostne_tabuľky_SR_1996_2022.zip?MOD=AJPERES&CVID=oxNhtml&CVID=oxNhtml&CVID=oxNhtml&CVID=oxNhtml&CVID=oxNhtml
- [52] ClinicalTrials.gov; A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. Dostupné online dňa 25.1.2024 na odkaze: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02970318>
- [53] Kater, A.P., Wu, J.Q., Kipps, T. et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. In *J Clin Oncol.*, **2020**; 38(34): 4042-4054. DOI: 10.1200/JCO.20.00948
- [54] VŠZP; Usmernenie k centrálnemu nákupu liekov s účinnou látkou rituximab. Dostupné online dňa 25.3.2024 na odkaze: https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/centralny-nakup/cn-lieky/list-pzs-usmernenie-k-cn-liekov-ucinnou-lattkou-rituximab_od-01052023.pdf
- [55] O'Brien, S. M., Byrd, J. C., Hillmen, P., et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with CLL: phase 3 analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **2019**, 38, 34. doi: 10.1200/JCO.20.00948
- [56] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Venclyxto a jeho prílohy; ID konania 22010, **2021**. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22010>
- [57] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Imbruvica a jeho prílohy; ID konania 22614, **2021**. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22614>
- [58] Mikušková, E., Marušáková, E., Drgoňa, L. Et al. Vybrané epidemiologické aspekty chronickej lymfocytovej leukémie na Slovensku – výsledky prierezovej štúdie. In *Onkológia*, **2020**, 15(1):51-56.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka 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 pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

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 Lymfómovej 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 (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	

<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR aj CRi), ORR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progression free 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). 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>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 malígní 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> 3. V súčasnosti sa nedá definitívne povedať/odhadnúť, či je zanubrutinib v 1. línii efektívnejší ako ibrutinib, aj keď nepriame 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>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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>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 (progression 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 efektivite 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 <i>TP53</i>. Kohorta s aberáciou <i>TP53</i> predstavuje v štúdiách okolo 7-12 % iniciálne 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 centrál. 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. línii. 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 <i>TP53</i> BTKi preferovaný režim. 2. <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/ 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 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

	<p>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 včasnější relaps, o to viac je teoretické očakávanie prínosu kontinuálnej blokády signalizačných dráh. <p>Pre pacientov s kardiálnou komorbiditou je zanubrutinib výbornou alternatívou.</p> <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. 2. Kardiálna komorbidita.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Indikácia A nie je</p> <hr/> <p>Indikácia B nie je</p> <hr/> <p>Indikácia C nie je</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 	<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 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

<p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>povinne aj histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny v rámci dif dg iných typov lymfómov a kostnú dreň.</p> <p>2. V 1. línii sa rozhodujeme hlavne podľa genetiky – del17p/ mut <i>TP53</i>, mutačného stavu <i>IgHV</i> a výkonnosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib, akalabrutinib: preferované pri del 17p/ mut <i>TP53</i>, 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 <i>TP53</i> 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. <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4. Pri relapse sa riadime podľa času relapsu – v prípade relapsu do 3 rokov (36 mes) hovoríme o včasnóm, inak o neskorom relapse. V prípade „no response“ alebo relapsu do 6 mesiacov od ukončenia (x) línie hovoríme o refrakterite.</p> <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 <i>TP53</i>, 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.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - 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> <ul style="list-style-type: none"> • Pacient je už v dispenzarizácii centra alebo v rajóne u ošetrojúceho hematológa a má pravidelné klinické kontroly. • 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 <i>TP53</i> 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. <ul style="list-style-type: none"> • Platí ako A. • 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 môžu byť nešpecifické – slabosť, nechutenstvo, chudnutie, teplota, potenie a/ alebo polyneuropatia alebo bolesti skeletu – v riešení neuropatológov. 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 ktoréhokoľvek orgánu. Pacient je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie (ak ju pacient má) lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi. 2. Ibrutinib 3. V súčasnosti ŠDTP v SR nie sú aktualizované. 4.
<p>B0004</p>	<p>Indikácia A</p>

<p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</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. Niektorí pacienti boli nastavení a liečení v spolupráci centrum + rajón. Akalabrutinib nemá obmedzenie na centrá. Všeobecne je vhodnejšie centralizovať pacientov, lebo vidíme signifikantné 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. 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</p> <p>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. Niektorí pacienti boli nastavení a liečení v spolupráci centrum + rajón. + problémy nastavovania ako A</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Indikácia A Vzhľadom k medzinárodnej incidencii CLL sa asi časť pacientov nedostane k liečbe – nevieme ktorí. 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. Problém môže byť nedostupnosť lôžka pri nastavovaní na venetoklax. Naozaj občas vidíme tumor lysis. Táto komplikácia patrí na špecializované pracoviská.</p> <p>Indikácia B</p> <p>Detto</p> <p>Indikácia C</p> <p>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 Možnosť voľby optimálneho preparátu predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti – aj účinnosťou + zníženie toxicity pri kontinuálnom podávaní.</p> <p>Indikácia B</p> <p>detto</p> <p>Indikácia C</p> <p>detto</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>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.</p> <p>Indikácia B</p> <p>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.</p> <p>Indikácia C</p>

	<p>Hematologické centrá - trévaný 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.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<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 neschvalujú liečivo na 6 mesiacov, aj keď evidentne funguje, zbytočná administratívna záťaž na lekárov
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <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

Vstup odborníka 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 pre 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>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikładajte do dokumentu. • Neuádzajte 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 (uveďte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[REDACTED]
Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <p>4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky</p>	<p>Indikácia A</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 CLL prežívaníu 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>významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos 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 neprpisuje 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. <p>Keďže v relapse do 36 mesiacov v 2.línii nemáme k dispozícii cielenú účinnú liečbu a musíme improvizovať, môžeme od hodnoteného ZANU očakávať významný klinický prínos v porovnaní s doterajšími klasickými možnosťami (FCR, BR).</p>
	<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. <p>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>
<p>A0023</p> <p>3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<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 <p>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> <p>Indikácia B</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 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 cielenú liečbu, takže ZANU bude určite prínosom.

	<p>Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie.</p> <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. <p>Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie.</p>
<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 Aké 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 (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Existujú národné ŠDTP? Čo je zaužívaná následná liečba? 	<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 odporúčaniach 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> <ul 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. <ol style="list-style-type: none"> 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 del17p, 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

	<p><i>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 .</i></p> <p>2. 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</p> <p>V relapse do 18 mesiacov Venetoclax + rituximab, alebo ibrutinib, v relapse nad 36 mesiacov bendamustin + rituximab, FCR</p> <p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Závisí od edukovanosti lekára- hematológa v spádovej ambulancii, môže/ býva diagnostikované v hociktovej 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. 2. Imunochemoterapia – Rituximab + cyklofosamid/ bortezomib/ dexametazon/prednison, bendamustin, alebo cielená liečba IBRU 3. 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 <p>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>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikácia A 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 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, ktorí 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 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 toxickjšiu 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) a či je predpis lieku</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 posla liek fyzicky do centra do nemocničnej lekárne.</p>

<p>viazaný na kontrolu pacienta. doplnené v emailovej komunikácii dňa 1.2.2024)</p> <p>2. Ako často chodia pacienti s CLL (1. línia liečby) na kontrolu k ošetrovúcemu lekárovi/do špecializovaného centra? doplnené v emailovej komunikácii dňa 1.2.2024)</p> <p>3. Môže nastať situácia, že sa pacientovi predpisuje liek bez potreby kontroly, ktoré môžu byť menej časté? (doplnené v emailovej komunikácii dňa 1.2.2024)</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 zrážanie, 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 indikáciach • 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 sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva zanubrutinib komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z., 3 výziev na opravu podľa § 75 ods. 8 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 opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 23.10.2023	Dátum odpovede: 22.11.2023	
Upraviť návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek a za štandardnú dávku liečiva v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekárni vychádzajúcej z Európskej referenčnej ceny. Upravenú výšku úhrady zdravotnej poisťovne je potrebné aplikovať pre výpočet nákladovej efektívnosti lieku aj dopadu na rozpočet.	DR upravil maximálnu výšku úhrady a aplikoval ju do modelov.	Odpoveď <u>akceptujeme</u> .
Aktualizovať a doplniť farmako-ekonomické rozbory lieku Brukinsa (FER) o informácie týkajúce sa dodatočne dodaných farmako-ekonomických modelov (FEM).	DR predložil aktualizované FER vrátane podrobného opisu a zdôvodnenia zvolených metódik, postupov, použitých dát a výsledkov FEM, súčasne s aktualizovaným FEM.	Odpoveď <u>akceptujeme</u> .
Doplniť porovnanie výsledkov účinnosti a bezpečnosti zanubrutinibu voči relevantnému komparátoru venetoklax + rituximab. Doplniť tento komparátor do farmako-ekonomického modelu a do modelu dopadu na rozpočet.	DR doplnil publikované výsledky porovnania zanubrutinibu a kombinácie venetoklax + rituximab a doplnil tento komparátor do FEM a BIM.	Odpoveď <u>neakceptujeme</u> . DR dodal porovnanie vo forme abstraktu z konferencie ktoré neobsahovalo podrobný popis analýzy. NIHO vyzvalo prostredníctvom Výzvy na opravu č. 3 DR, aby doplnil plné znenie predmetnej NMA.

Výzva na opravu č. 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 26.1.2024	Dátum odpovede: 23.2.2024	
Predložiť plné znenie sieťovej meta-analýzy (NMA) Chanan-Khan a kol. 2022 aj s prípadnými technickými prílohami, na základe ktorej držiteľ registrácie (DR) porovnal klinickú účinnosť intervencie zanubrutinib s komparátorom venetoklax+rituximab.	DR uviedol, že nedisponuje plným znením predmetnej NMA. DR predložil novú NMA (označená v hodnotení ako NMA2), ktorá obsahovala kompletný popis metódik a postupu vypracovania.	Odpoveď <u>akceptujeme</u> .
Doplniť najnovšie výsledky klinickej štúdie ALPINE porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť ZANU voči relevantnému komparátoru ibrutinibu (IBR) do modelu nákladovej efektívnosti.	DR v odpovedi uviedol, že nedisponuje modelom založeným na dátach z roku 2022 alebo novších. DR prezentoval v odpovedi na výzvu grafické porovnanie výsledkov pri dvoch DCO. Zároveň uviedol, že nižšia zrelosť dát je v modeli kompenzovaná 5 % diskontnou sadzbou.	Odpoveď <u>akceptujeme s neistotou</u> . NIHO aj naďalej považuje za potrebné vychádzať z najnovšie dostupných výsledkov klinických štúdií. NIHO akceptovalo využitie údajov zo staršieho DCO z dôvodu zvolenej CMA analýzy. Neaktualizovanie výsledkov klinickej štúdie vo FEM považuje za <u>zdroj neistoty</u> .

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 29.11.2023	Dátum odpovede: -	
Predložiť kompletnú NMA Chanan-Khan, et al. 2022. aj s prípadnými technickými prílohami, z ktorej DR získal výsledky vstupujúce do ekonomického modelu. Pre komplexné zhodnotenie žiadosti je potrebné posúdiť adekvátnosť vstupov, ktoré majú významný vplyv na výsledky v modeli, z ich priameho zdroja.	DR na komunikáciu neodpovedal.	NIHO požiadavku zakomponovalo do Výzvy na opravu č. 3.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 19.1.2024	Dátum odpovede: 19.1.2024	
Vysvetliť výber, respektíve výpočet smerodajnej odchýlky (angl. Standard deviation, v modeli označená SD) hmotnosti pacienta v modeli R/R CLL.	DR vysvetlil, že pri výpočte SD vychádzal z odporúčania pre nastavenie analýzy citlivosti podľa dokumentu FEK_rozbor_lieku.	Odpoveď <u>neakceptujeme</u> . Do modelu bola implementovaná hodnota SD zo štúdie ALPINE.

Žiadosť o súčinnosť číslo 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 29.1.2024	Dátum odpovede: 31.1.2024	
V súvislosti s prebiehajúcou výzvou na opravu žiadosti zverejneniu dňa 26.1.2024 a v súvislosti s najnovšie publikovanými výsledkami štúdie ALPINE (DCO 15.5.2023, medián sledovania 36,3 mesiacov, doi: 10.1182/blood-2023-174289) by sme chceli upresniť, že žiadame o doplnenie týchto výsledkov, prípadne ešte novších. Taktiež Vás žiadame o predloženie celej analýzy výsledkov, vrátane Kaplan-Meierových kriviek analyzovaných ukazovateľov, všetko v rámci Vašej odpovede na výzvu.	DR odpovedal, že uvedené výsledky bude možné zapracovať do modelu najskôr koncom marca 2024 z dôvodu ich spracovávanía.	Odpoveď <u>akceptujeme s neistotou</u> . NIHO aj naďalej považuje za potrebné vychádzať z najnovšie dostupných výsledkov klinických štúdií. NIHO akceptovalo využitie údajov zo staršieho DCO z dôvodu zvolenej CMA analýzy. Neaktualizovanie výsledkov klinickej štúdie vo FEM považuje za <u>zdroj neistoty</u> .

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 25: NMA 2 Checklist validity

Study reference	NMA 2 [2]
RELEVANCE	
<i>Is the population relevant?</i>	Yes
<i>Are any relevant interventions missing?</i>	No
<i>Are any relevant outcomes missing?</i>	Yes
<i>Is the context (settings and circumstances) applicable?</i>	Yes
<i>1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?</i>	Yes
<i>2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?</i>	Yes
<i>3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?</i>	No
<i>4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?</i>	No
<i>5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?</i>	Yes
<i>6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?</i>	Yes
<i>7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)</i>	Yes
<i>8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?</i>	NA
<i>9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?</i>	NA
<i>10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?</i>	No
<i>11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?</i>	No
<i>12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?</i>	NA
<i>13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?</i>	NA
<i>14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?</i>	Yes
<i>15. Are the individual study results reported?</i>	Yes
<i>16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?</i>	Yes
<i>17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?</i>	Yes
<i>18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?</i>	NA
<i>19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?</i>	No
<i>20. Are the conclusions fair and balanced?</i>	Yes
<i>21. Were there any potential conflicts of interest?</i>	Yes
<i>22. If yes, were steps taken to address these?</i>	No