

Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou

Hodnotenie zdravotníckej technológie

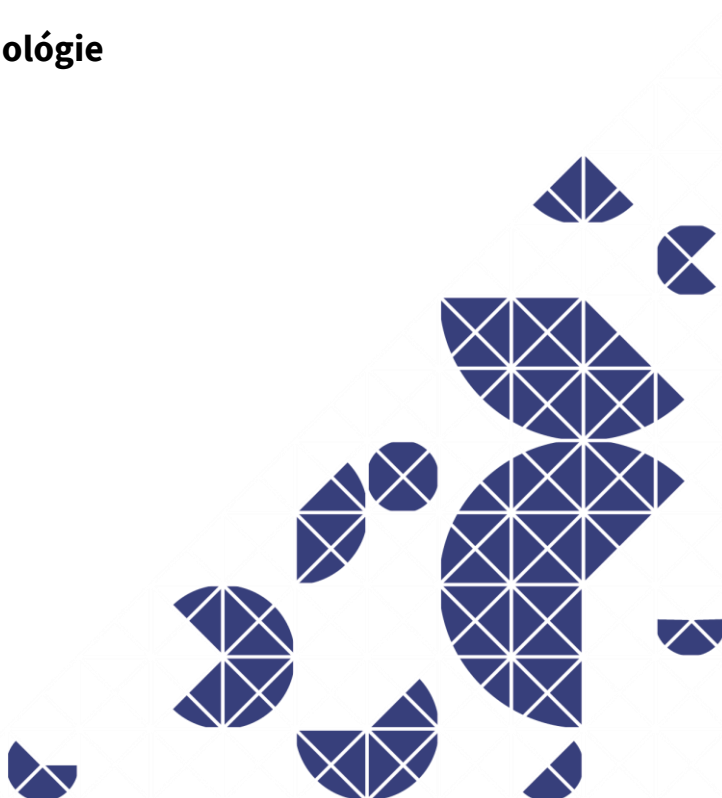
Číslo žiadosti:
29317

ATC skupina:
L01EL03

ŠÚKL kód:
9166D

Publikované dňa:
09.04.2024

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 53C

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1 Výskumné otázky	10
1.2 Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1 Výskumné podotázky	12
2.2 Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	12
2.3 Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4 Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
2.5 Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)	19
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	15
3.1 Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	15
3.2 Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) [3,15,16]	16
3.3 Opis intervencie (B0001) [,,,...].....	23
3.4 Indikácia podľa SPC (A0020) [23].....	23
3.5 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) []	24
3.6 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) [,,]	24
3.7 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [,,]	24
3.8 Relevantné komparátory (B0001) []	25
3.9 Postupy nepovažované za relevantné komparátory [3,1,2]	25
3.10 Predpokladaný prínos technológie (B0002) [27]	26
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	27
4.1 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	27
4.2 Klinická účinnosť	28
4.3 Bezpečnosť.....	36
4.4 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	37
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	40
5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti	40
5.2 Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	40
5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	48
5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	50
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	51
6.1 Zhrnutie o dopade na rozpočet.....	51
6.2 Základný scenár predložený DR	51
6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	52
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	55
7.1 Zhrnutie hodnotenia etických, organizačných, sociálno-pacientskych a právnych aspektov	55
7.2 Etická analýza	56
7.3 Organizačné aspekty	56
7.4 Sociálno-pacientske aspekty	57
7.5 Právne aspekty.....	58
8. Zdroje	60
9. Apendix	62
9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	62
9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	70
9.3 Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	75
9.4 Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	76
9.5 Komunikácia s držiteľom registrácie.....	76

Tabuľky

Tabuľka 1: Príznaky Waldenströmovej makroglobulinémie.....	16
Tabuľka 2: Hodnotenie rizika WM (IPSSWM).....	17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 4: Rozdelenie pacientov v štúdií ASPEN	29
Tabuľka 5: Analýza OS štúdie ASPEN – Kohorta 1	30
Tabuľka 6: Analýza OS štúdie ASPEN – Kohorta 2	30
Tabuľka 7: Analýza PFS štúdie ASPEN – Kohorta 1.....	32
Tabuľka 8: Analýza PFS štúdie ASPEN – Kohorta 2.....	32
Tabuľka 9: Analýza ukazovateľov VGPR/CR a DOR v kohorte 1	34
Tabuľka 10: Analýza ukazovateľov VGPR/CR a DOR v kohorte 2.....	35
Tabuľka 11: Nežiaduce účinky záujmu (Kohorta 1)	36
Tabuľka 12: Prehľad ukazovateľov bezpečnosti v štúdií ASPEN	37
Tabuľka 13: Zhrnutie AE aplikovanými vo FE modeli	42
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateľoch OS a PFS spoločne pre obe ramená	42
Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD spoločne pre obe ramená.....	45
Tabuľka 16: Výsledky FEM podľa scenára DR.....	49
Tabuľka 17: Výsledky FEM podľa nastavenia NIHO	50
Tabuľka 18: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	50
Tabuľka 19: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	52
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	52
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	52
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	53
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	54

Obrázky

Obrázok 1: 1. línia liečby symptomatickej WM	21
Obrázok 2: 2. línia liečby symptomatickej WM (po progresii ochorenia)	22
Obrázok 3: Odporúčania liečby 1. línie symptomatických pacientov s WM podľa ESMO	18
Obrázok 4: Odporúčania liečby 2. línie a vyššie u relabujúcich pacientov s WM podľa ESMO	18
Obrázok 5: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO 08/2019)	31
Obrázok 6: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO 10/2021)	31
Obrázok 7: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO 06/2022)	31
Obrázok 8: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO 08/2019), hodnotené IRC	33
Obrázok 9: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO 10/2021), hodnotené IRC	33
Obrázok 10: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO 06/2022), hodnotené klinickým skúšajúcim	34
Obrázok 11: HRQoL hodnotená pomocou dotazníka EQ-5D-5L	35
Obrázok 12: HRQoL hodnotená pomocou dotazníka EORTC-QLQ-C30.....	35
Obrázok 13: Modelovanie prínosu v ukazovateli OS a výber funkcie podľa DR.....	43
Obrázok 14: Modelovanie prínosu v ukazovateli PFS a výber funkcie podľa DR	43
Obrázok 15: Modelovanie ukazovateľa TTD a výber funkcie podľa DR.....	44
Obrázok 16: Výber funkcie ukazovateľa TTD podľa NIHO (rameno IBR)	46
Obrázok 17: Výber funkcie ukazovateľa TTD podľa NIHO (rameno ZANU)	46

Použité skratky

AE	Vedľajšie udalosti (z angl. Adverse events)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
ATP	Adenozín trifosfát
B2M	β2 makroglobulín
BDR	Kombinácia bortezomib, dexametazón a rituximab

BIA	Analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesianske informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
BR	Kombinácia bendamustín a rituximab
BTK/BTKi	Brutonova tyrozínkináza (z angl. Bruton's Tyrosin Kinase)/inhibitory BTK
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence interval)
CIRS	Skóre hodnotiaceho kumulatívne ochorenia (z angl. Cumulative Illness Rating Scale)
CLL	Chronická lymfocytová leukémia
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost Minimization Analysis)
CMG	Česká myelómová skupina
CNS	Centrálny nervový systém
CR	Kompletná odpoveď (z angl. Complete response)
CrCl	Klírens kreatinínu (z angl. creatinine clearance)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost Utility Analysis)
ČLS JEP	Česká lekárska spoločnosť Jána Evangelistu Purkyně
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
DRC	Kombinácia dexametazón, rituximab a cyklofosamid
ECOG	Východná spoločnosť pre kooperáciu v onkológii (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Dotazník na meranie kvality života (z angl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
EQ-5D	Dotazník na meranie kvality života (z angl. EuroQol-5D)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GELLC	Španielska spoločnosť pre štúdium chronickej lymfocytovej leukémie (zo špan. El Grupo Español para el estudio de la Leucemia Linfática Crónica)
HEM/ONK	Hematológ/onkológ
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života (z angl. Health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
IBR	Ibrutinib
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-utility Ratio) - ekvivalent ICER
IgM	Monoklonálny imunoglobulín typu M
IPSSWM	Medzinárodný prognostický skórovací systém pre WM (z angl. The International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia)
IWWM	Medzinárodný workshop pre WM (z angl. International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia)
KM dáta	Kaplan-Meierove dáta
LPL	Lymfoplazmocytový lymfóm
LY	Roky života (z angl. life years)
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement)
MGUS	Monoklonálna gamapatia nejasného významu (z angl. Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
MM	Mnohopočetný myelóm
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva SR
NCCN	Národná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NE	Nemožné vyhodnotiť/nedosiahnutý (z angl. not estimable/evaluable)
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm

NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PET/CT	Pozitronová emisná tomografia/Počítačová tomografia
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. Progression-free survival)
PSM	Model rozdeleného prežívania (z angl. Partition Survival Model)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-adjusted Life Year)
R	Rituximab
R/R	Zrelabovaní/refraktérni pacienti (z angl. relapsed/refractory)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
SAE	Závažné nežiaduce účinky (z angl. Serious adverse events)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TN	Bez predchádzajúcej liečby (z angl. treatment naïve)
TTED	Čas do konca liečby (z angl. time to end treatment)
TTID	Čas do začiatku liečby (z angl. time to initiate treatment)
VGPR/CR	Veľmi dobrá miera odpovede/celková odpoveď
VR	Kombinácia bortezomib a rituximab
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization)
WM	Waldenströмова makroglobulinémia
WMUK	Charita pre WM v Spojenom Kráľovstve (z angl. The UK charity for Waldenstrom's macroglobulinaemia)
ZANU	Zanubrutinib
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- ZANU pri požadovanej výške úhrady 5 423,57 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DR sa v jeho základnom scenári porovnáva s komparátorom IBR prostredníctvom analýzy minimalizácie nákladov (z angl. Cost Minimization Analysis; CMA).

V základnom scenári od DR dosiahol ZANU inkrementálne náklady voči IBR vo výške ■ eur. V predloženej základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ZANU voči IBR. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje ZANU rovnaké QALY ako IBR a inkrementálne náklady voči IBR vo výške ■ eur. Aby bol ZANU 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 lekárni vo výške 5 423,57 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, keďže neevidujeme žiadne závažné dodatočné riziká, ktoré by mali za následok, že by ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Brukinsu 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 spočíva najmä v odhade počtu pacientov.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme zvážiť doplnenie IO lieku Brukinsa o celkový zdravotný stav pacientov. Medzi inklúznymi kritériami štúdie ASPEN sme identifikovali výkonnostný status pacientov podľa ECOG 0-2, t.j. dôkaz klinického prínosu u pacientov s ECOG > 2 nie je dostupný. Z toho dôvodu navrhujeme zvážiť doplnenie IO lieku Brukinsa o celkový zdravotný stav pacientov.
- Navrhujeme doplniť IO lieku Brukinsa o zoznam špecializovaných centier a zosúladiť IO ZANU, IBR, akalabrutinibu a venetoklaxu. Uvedené odporúčanie je v súlade s vstupmi odborníčov A a B a rozhodnutím MZ SR zachovať špecializované centrá IBR v konaniach ID 27156 a 27157.

Poznámka

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.07.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.09.2023 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	24.10.2023
Prerušenie konania č. 1	24.10.2023 – 22.11.2023 (23.10.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 1, 22.11.2023 DR odpovedal)
Prerušenie konania č. 2	15.12.2023 – 12.01.2024 (14.12.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 2, 12.01.2024 DR odpovedal)
Prerušenie konania č. 3	27.01.2024 – 23.02.2024 (26.03.2024 bola zverejnená výzva na opravu č. 2, 23.02.2024 DR odpovedal)
Vydanie odporúčania	09.04.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	129 dní

¹ Dňa 30.08.2023 bola v zmysle ustanovenia podľa § 75 ods. 8 zákona č. 363/2011 Z. z. na kategorizačnom portáli zverejnená Výzva na doplnenie žiadosti. DR požadované doplnil 06.09.2023. Podľa § 75 ods. 8 zákona bol aktualizovaný termín rozhodného 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 Waldenströmovou makroglobulinémiou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa zanubrutinib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva zanubrutinib?

1.2 Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Waldenströmova makroglobulinémia (WM) • MKCH-10²: C88.0 • MeSH³: Waldenstrom Macroglobulinemia <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s WM, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s WM, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu. <p>Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • ZANU je inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) 2. generácie. BTK je signálnou molekulou dráh B-lymfocytárneho antigénového receptora (BCR) exprimovaného na B-lymfocytoch. ZANU má inhibíciu BTK znižovať proliferáciu, prenos, chemotaxiu a adhéziu B-lymfocytov. • Odporúčaná dávka ZANU je 320 mg denne, ktorá sa môže užívať naraz (4 tablety) alebo 2x denne (2x2 tablety). <p>MeSH: zanubrutinib</p>

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

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

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

Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib (IBR) je inhibítor BTK 1. generácie, patrí medzi antineoplastiká. IBR tvorí podobne ako ZANU kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity BTK. <p>MeSH: ibrutinib</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"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • Odpoveď na liečbu <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D⁵ alebo iné alternatívne dotazníky.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ EQ-5D – je štandardizovaný prostriedok merania kvality života, vo forme dotazníka, vytvorený EuroQol Group.

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 EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH⁶).
- 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).
- Vstupy od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie z hodnotenia NICE – WMUK a Lymphoma Action; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

⁶ 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 02.10.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie sú brané hodnotenia od NICE a CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 02.10.2023 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 (VV) a kontrolované ďalšími dvoma (FT, MP).

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia CADTH.

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 (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.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 24.10.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie: Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko a občianske združenie Hematologický pacient. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Z tohto dôvodu sme využili vstupy anglických patientskych organizácií WMUK (The UK charity for Waldenstrom's macroglobulinaemia) a Lymphoma Action dostupné v sprievodnej dokumentácii hodnotenia NICE v predmetnej indikácii.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká 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 [1,2,3,4]

Waldenströmova makroglobulinémia (WM; známa aj ako lymfoplazmocytový lymfóm - LPL) je ojedinelým ochorením, patriacim medzi podtypy B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL). Tvorí približne 1-2 % počtu NHL.

Lymfóm je zhubné nádorové ochorenie, ktoré vzniká malígnou transformáciou lymfocytov. Lymfocyty patria medzi špecifické druhy bielych krviniek, ktoré sú zodpovedné za protilátkovú imunitu. Podľa platnej klasifikácie nádorov hematopoetického a lymfoidného tkaniva Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization, WHO) z roku 2016 sa malígne lymfómy delia na Hodgkinov lymfóm (10%) a veľkú skupinu NHL (90 % všetkých malígných lymfómov). NHL rozlišujeme podľa rastových charakteristík a priebehu ochorenia na indolentné non-Hodgkinové lymfómy - „nízkomalígne“ (medzi ktoré patrí aj WM) a agresívne non-Hodgkinové lymfómy - „vysokomalígne“ s väčšou tendenciou progredovať.

WM sa vyznačuje prítomnosťou vysokých hladín monoklonálneho imunoglobulínu typu M (IgM). WM je nevyliciteľnou chorobou a obvykle s indolentným (pomalým, postupným a často bezbolestným) priebehom, ktoré môže trvať rôzne dlho. Štatistické údaje výskytu WM zo Slovenska nie sú verejne známe, ale v Európe je incidencia tohto ochorenia približne 7,3 (muži) a 4,2 (ženy) prípadov na 1 000 000 obyvateľov. WM je chorobou prevládajúcou u staršej populácie s mediánom veku v čase diagnózy 63-75 rokov, 5-ročným prežívaním približne 78 % a mediánom prežitia 7-10 rokov.

Rizikové faktory ochorenia [5,6,7]

Hlavným rizikovým faktorom WM je vyšší vek pacienta, keďže u ľudí mladších ako 50 rokov je riziko rozvoja WM nízke (<10 % prípadov). WM sa tiež vo zvýšenej miere vyskytuje u populácie bielej rasy. V porovnaní so ženami je u mužov miera diagnostiky WM mierne vyššia (60 %). Ďalším rizikovým faktorom môže byť tzv. monoklonálna gamapatia

nejasného významu (z angl. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Ide o ochorenie definované zvýšenou koncentráciou IgM v krvnom sére, ktoré sú abnormálne produkované v kostnej dreni, ale zároveň nie sú splnené diagnostické kritériá mnohopočetného myelómu (MM), WM alebo iného malígneho lymfoproliferatívneho ochorenia. Niekedy teda znamená MGUS akýsi „pred-stav“ takýchto ochorení. Približne 1 z 5 pacientov s diagnostikovanou WM je blízkym príbuzným iného pacienta s WM alebo s iným B-lymfocytovým ochorením, napr. MGUS, lymfómom alebo leukémiou. Niektoré štúdie preukázali, že pacienti s chronickou hepatitídou C alebo autoimunitnými ochoreniami (napr. Sjögrenov syndróm) môžu tiež vykazovať vyššiu náchylnosť na rozvoj WM. Pacienti s nízkou hladinou hemoglobínu, vysokou infiltráciou lymfoplazmocytovými bunkami a vysokou hladinou β 2 makroglobulínu (B2M) môžu mať vyššie riziko rozvoja symptomatickej WM.

Závažnosť a symptómy [1,8,9,10]

Takmer 25 % pacientov WM je v čase diagnózy asymptomatických; hlavné klinické prejavy sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 1). Medián času do rozvoja symptómov u pacientov s asymptomatickou WM dosahuje 5–10 rokov. Pacienti, ktorí majú symptómy zvyčajne na začiatku ochorenia, hlásia nešpecifické konštitučné symptómy, napr. únava a B-symptómy (chudnutie, horúčka a nočné potenie). Závažnejšie príznaky s narastajúcou progresiou môžu zahŕňať cytopéniu – zníženie počtu krvných buniek (t.j. trombocytopenia – zníženie počtu krvných doštičiek alebo leukopénia – zníženie počtu bielych krviniek) a periférnu neuropatiu (poškodenie nervov). So zvyšujúcou sa koncentráciou IgM sa u pacientov môže vyskytnúť anémia – zníženie počtu červených krviniek, čo vedie k zvýšenému onkotickému tlaku (osmotický tlak tvorený bielkovinami v krvnej plazme) a v konečnom dôsledku zvýšenému objemu plazmy; sekundárne pri krvácaní slizníc k strate krvi a nedostatku železa. Hoci postihnutie extramedulárnych miest (mimo kostnej drene) je vzácné, najčastejšie postihnutými orgánmi sú pľúca, mäkké tkanivá, centrálny nervový systém (CNS), obličky a kosti. Približne u 30 % pacientov s WM sa vyskytne syndróm hyperviskozity, ktorý sa prejavuje neurologickými príznakmi a slizničnými krvácami v dôsledku zvýšeného IgM interferujúceho s hemostázou (mechanizmus zastavenia krvácania). Iné hlásené príznaky a symptómy súvisiace so zvýšenými koncentraciami IgM zahŕňajú kryoglobulinémiu, neuropatiu a studenú aglutinínovú hemolytickú anémiu.

Tabuľka 1: Príznaky Waldenströmovej makroglobulinémie

Príznaky spôsobené masou nádorových buniek a cytokínmi produkovanými touto masou:	Príznaky spôsobené monoklonovým imunoglobulínom:
Cytopénia	Hyperviskozita
Febrilita a subfebrilita	Kryoglobulinémia
Nočné potenie	Chladové aglutiníny
Úbytok hmotnosti	Neuropatia
Lymfadenopatia	Amyloidóza
Organomegália	

Zdroj: [11]

3.2 Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) [1,13,14]

Podľa dostupných informácií neexistuje na Slovensku jednotný štandardný diagnostický postup pre ochorenie AS schválený Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) [12].

Európske odporúčania ESMO

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania Medzinárodnej spoločnosti pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) z roku 2018 na liečbu pacientov s WM u pacientov v 1. línii liečby, ktorí neboli vhodní pre liečbu chemoimunoterapiou alebo pacientov po predchádzajúcej liečbe, t.j. v 2. línii liečby a vyššie.

- U pacientov bez symptómov nie je dokázaný benefit liečby, preto sa odporúča, aby nepodstupovali žiadnu liečbu [III, C].
- Neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali skoré začatie liečby v porovnaní so stratégiou sledovania a čakania (z angl. watch and wait). Samotná hladina monoklonálneho IgM sa nepovažuje za indikáciu

na začatie liečby [III, C]. Podľa ESMO nedávna štúdia od Gustine et al., (2017) však naznačila, že hladiny IgM > 60 g/l sú spojené s bezprostredným rizikom symptomatickej hyperviskozity, a preto sa považujú za indikáciu liečby WM; medzi primárnu liečbu hyperviskozity patrí plazmaferéza, ktorá môže byť indikovaná v kombinácii s cieľenou terapiou [13].

Hodnotenie rizika

Súčasťou odporúčaní ESMO je aj vyhodnotenie rizika WM, ktoré je v súčasnosti posudzované na základe Medzinárodného prognostického skórovacieho systému pre WM (z angl. The International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia, IPSSWM), ktorý bol navrhovaný len pre symptomatických pacientov (Tabuľka 2) [14].

Tabuľka 2: Hodnotenie rizika WM (IPSSWM)

Riziková skupina	1. štádium	2. štádium	3. štádium
	(malé riziko)	(stredné riziko)	(vysoké riziko)
Prítomné rizikové faktory	0-1 (okrem veku)	Vek alebo 2	≥ 3
5-ročné OS (%)	87	68	36

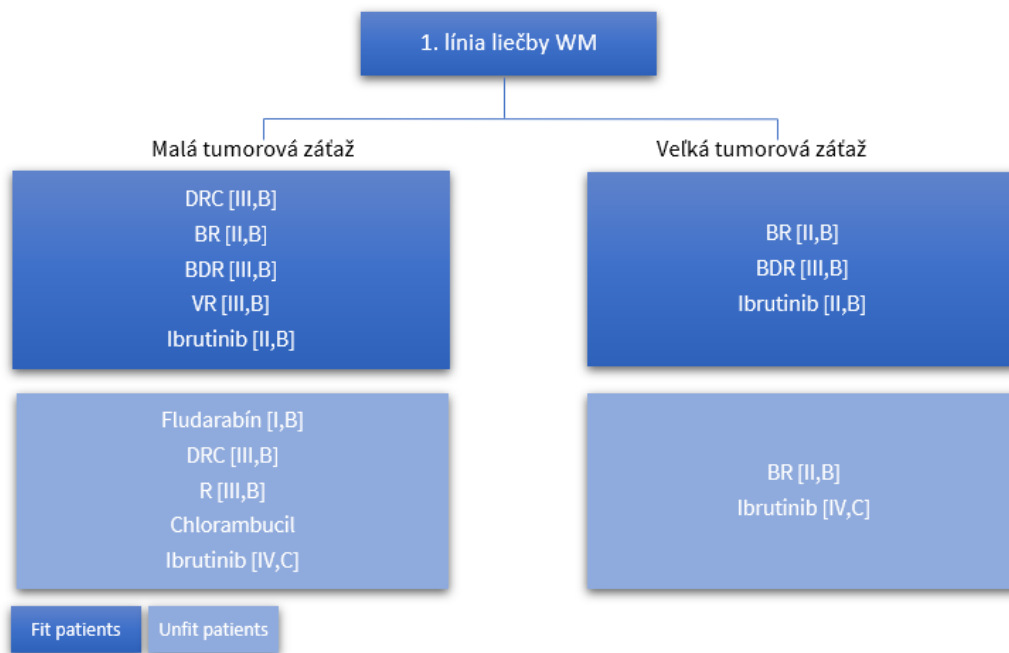
Zdroj: [14]

Medzi rizikové faktory pre IPSSWM patria: Vek ≥ 65 rokov, hladina hemoglobínu (Hb) 11,5 g/dl, hladina krvných doštičiek ≤ 100 × 10⁹/l, hladina B2M > 3 mg/l a IgM > 70 g/l.

Medzi ďalšie rizikové faktory, ktoré nie sú zahrnuté v IPSSWM, patrí zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v sére, nízky sérový albumín a tiež vyššie spomínaná hyperviskozita.

Schémy jednotlivých liečebných režimov v 1. línii pre symptomatických pacientov a v 2. a ďalších líniiach (pre relabujúcich pacientov) sú uvedené nižšie (Obrázok 1 a Obrázok 2). „Fit/Unfit“ pacienti sú definovaní pomocou Skóre hodnotiaceho kumulatívne ochorenia (z angl. Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) a klírensu kreatíninu (z angl. creatinine clearance, CrCl). CIRS je validovaný diagnostický nástroj, ktorý umožňuje kvalitatívne vyhodnotiť záťaž pacientov s pridruženými ochoreniami. Ochorenia sú zaradené do 14 skupín podľa orgánových systémov (napr. cievne ochorenia, respiračné ochorenia, ORL a očné ochorenia a pod.), každému systému je pridelené skóre od 0 (žiadne problémy postihujúce tento systém) až po 4 (veľmi závažné problémy) a na záver sa body sčítajú, čím vznikne finálne skóre CIRS. Pacienti sú definovaní ako „fit“, ak ich CIRS je ≤6 a CrCl je ≥70 ml/min, a „unfit“, ak CIRS je >6 a/alebo CrCl je <70 ml/min [15,16]. Odporúčania pre „fit“ a „unfit“ pacientov sa však mierne líšia.

Obrázok 1: Odporúčania liečby 1. línie symptomatických pacientov s WM podľa ESMO

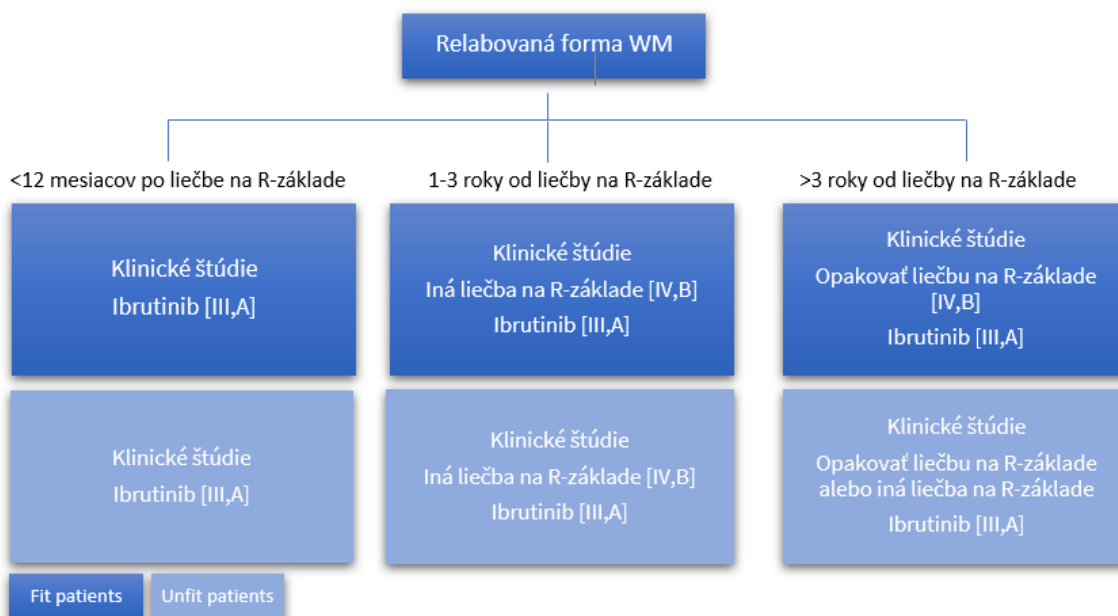


Zdroj: [1]

BDR = bortezumib, dexametazón a rituximab; BR = bendamustín a rituximab; DRC = dexametazón, rituximab a cyclofosamid; VR = bortezumib a rituximab;

Malá tumorová záťaž – pacienti bez diagnostikovanej cytopénie, hyperviskozity alebo organomegálie; veľká tumorová záťaž – pacienti s diagnostikovanou cytopéniou, hyperviskozitou alebo organomegáliou;

Obrázok 2: Odporúčania liečby 2. línie a vyššie u relabujúcich pacientov s WM podľa ESMO



Zdroj: [1]

R = rituximab

Americké odporúčania NCCN

Odporúčania Národnej onkologickej siete (z angl. National Comprehensive Cancer Network; NCCN) z r. 2023 preferujú okrem horeuvedených režimov odporúčaných ESMO aj zanubrutinib (ZANU), ktorý v dobe vypracovania

odporúčaní ESMO ešte nebol odporúčaný EMA (09/2021). Ďalšie odporúčané, ale nie preferované režimy NCCN sú bendamustín alebo karfilzomib + rituximab + dexametazón alebo ixazomib + rituximab + dexametazón pre neliečených pacientov a akalabrutinib alebo bendamustín alebo venetoklax alebo ixazomib + rituximab + dexametazón alebo rituximab pre pacientov po predošlej liečbe [17].

Odborníčky A aj B sa zhodli, že štandardné postupy v súčasnosti existujú, ale nie sú aktualizované, preto čerpajú prevažne zo zahraničných odporúčaní ako ESMO, NCCN, prípadne Španielskej spoločnosti pre štúdium chronickej lymfocytovej leukémie (zo špan. El Grupo Español para el estudio de la Leucemia Linfática Crónica, GELLC) alebo nemeckých postupov z ONCOPEdia.

3.3 Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

3.3.1 Diagnostika ochorenia [11, 18]

Slovenské diagnostické odporúčania z klinickej praxe pochádzajú z r. 2008 [11] a vo väčšine sa prelínajú s odporúčaniami v ČR z r. 2022 [18]. Avšak kvôli tomu, že sú novšieho dáta, sú odporúčania z ČR doplnené o aktuálnejšie diagnostické/liečebné metódy.

Pre základnú identifikáciu ochorenia pri objavení symptómov je nutné overiť, či ide o WM alebo o príbuzné ochorenie. Ak je podozrenie na WM, je potrebná identifikácia jej závažnosti.

Odlíšenie od MGUS

Pokiaľ je prítomný IgM a nie je dokázané žiadne malígne ochorenie (negatívny nález v biopsii kostnej drene, nie je prítomná lymfadenopatia) a nie sú prítomné príznaky poškodenia organizmu, v týchto prípadoch ide o MGUS.

Asymptomatická forma WM

Ak je histologicky potvrdená infiltrácia kostnej drene s LPL, ide o WM bez ohľadu na výšku koncentrácie IgM (avšak s jeho prítomnosťou v krvnom sére). Pokiaľ nie sú prítomné žiadne známky ochorenia (okrem infiltrácie kostnej drene a prítomnosti monoklonového IgM), hovoríme o asymptomatickej forme Waldenströmovej makroglobulinémie. Rozlíšenie od MGUS je možné iba pomocou trepanobiopsie a histologického vyhodnotenia kostnej drene.

Symptomatická forma WM

Sérový IgM proteín akejkoľvek koncentrácie, zároveň akákoľvek lymfoplazmocyárna infiltrácia kostnej drene a súčasne prítomné známky poškodenia cieľových orgánov ako anémia, konštitučné symptómy, hyperviskozita, lymfadenopatia alebo hepatosplenomegália a i., môžu byť dôsledkom lymfoproliferatívnej choroby.

Podľa odporúčaní vypracovaných Českou myelómovou skupinou (CMG), myelómovou sekciou Českej hematologickej spoločnosti z Českej lekárskej spoločnosti Jana Evangelistu Purkyně (ČLS JEP), Kooperatívnu lymfómovou skupinou a lymfómovou sekciou Českej hematologickej spoločnosti z ČLS JEP z roku 2022 sa na diagnostikovanie WM vyžaduje ako preukázanie LB/LPL v kostnej dreni, tak aj dôkaz IgM v krvnom sére. WM vždy postihuje kostnú dreň, menej často súčasne aj lymfatické uzliny a slezinu. Z toho dôvodu sú základnými diagnostickými metódami pre potvrdenie ochorenia:

- Elektroforéza séra a moču s imunofixáciou a kvantitatívne stanovenie Ig – preukázanie zvýšenej koncentrácie celkového Ig, ale predovšetkým stanovenie IgM. Korelácia medzi hladinou Ig a mierou infiltrácie kostnej drene však nemusí byť vždy lineárna. V 2/3 prípadov sú znížené koncentrácie IgA a IgG. Elektroforéza bielkovín séra by malo byť vždy doplnené imunofixáciou, keďže kvantitatívne merania môžu prehliadnúť nízke koncentrácie paraproteínov.
- Vyšetrenie kostnej drene pomocou trepanobiopsie a/alebo aspirácie je na stanovenie diagnózy nevyhnutné. Na dokumentáciu extramedulárneho postihnutia je odporúčaným vyšetrením kontrastné CT krku, hrudníka, brucha a panvy. Alternatívnym odporúčaným zobrazovacím vyšetrením je PET/CT. PET/CT je navyše veľmi vhodným vyšetrením pri podozrení aj na lymfómovú transformáciu.

- Pri imunofenotypizačnom vyšetrení B-lymfocytov je následne pre WM typická prítomnosť expresie nasledujúcich markerov: CD19, CD20, CD22lo, CD25, CD27 a IgM, zatiaľ čo markery CD5, CD10, CD11c, CD23 a CD103 vo väčšine prípadov exprimované nie sú. Podporným vyšetrením je stanovenie prítomnosti mutácie L265P v géne *MYD88*, ktorá býva detegovaná v približne 90 % prípadov WM. Samotná mutácia *MYD88*^{L265P} však nie je pre toto ochorenie špecifická.
- Cytogenetické vyšetrenia – nie sú rutinne vyžadované, keďže nakoľko u WM neboli popísané charakteristické cytogenetické aberácie, ktoré by potvrdili prítomnosť ochorenia, resp. ktoré by mali prognostický význam. Napriek tomu sú u WM niektoré cytogenetické zmeny obvyklé, napr. delécia chromozómu 6q a trizómia chromozómu 4. Cytogenetické vyšetrenie však môže poslúžiť aj v diferenciálnej diagnostike na odlíšenie od iných lymfoproliferácií.

Rovnako je u pacientov s WM vhodné určiť stupeň ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group), ktorá delí pacientov do štádií 0 (bez limitácie vo všetkých aktivitách) až 5 (smrť):

- ECOG PS 0 – pacient úplne aktívny
- ECOG PS 1 – pacient nevie vykonávať ťažkú fyzickú prácu, ale ostatné činnosti môže,
- ECOG PS 2 – pacient je aktívny viac ako polovicu dňa, vie sa o seba postarať, ale nemôže pracovať,
- ECOG PS 3 – pacient je v posteli alebo na stoličke viac ako pol dňa, potrebuje asistenciu pri bežných činnostiach,
- ECOG PS 4 – pacient je v posteli alebo na stoličke celý čas a vyžaduje zabezpečenie kompletnej starostlivosti [30].

3.3.2 Liečba pacienta [11,18]

Podobne ako v prípade diagnostických kritérií, slovenské liečebné metódy sú staršieho dáta (2008) a z toho dôvodu sú zväčša obsiahnuté v českých metódach z r. 2022. Kvôli vyššej aktuálnosti preto nižšie opisujeme liečebné postupy ČR.

U väčšiny pacientov nie je možná úplná eliminácia malignity WM. Choroba obvykle po dosiahnutí remisie, trvajúcej rádovo mesiace či roky, opäť recidivuje a vyžaduje si ďalšiu liečbu. Preto sa u WM v súčasnej dobe odporúča asymptomatických chorých iba sledovať a so začatím liečby počkať až do naplnenia aspoň jedného z konsenzuálnych kritérií uvedených nižšie:

- Opakované teploty, nočné potenie a necielený úbytok hmotnosti > 10 % počas 6 mesiacov a patologická únava,
- Prejavy hyperviskozity, napr. krvácanie z nosa a z ďasien, zhoršenie videnia, bolesti hlavy, závraty, ataxia a zmeny psychiky. Vždy je nutné vykonať vyšetrenie očného pozadia, keďže uzáver véna *centralis retinae* (CRVO) môže byť spôsobený trombózou z dôvodu hyperviskozity. T.j. ak má niekto vysoké IgM a CRVO, tak sa to považuje za prejav hyperviskozity. Ak sú prítomné klinické príznaky hyperviskozity, je akútne indikovaná plazmaferéza (vrátane asymptomatických zmien na očnom pozadí),
- Symptomatická alebo bulky (≥ 5 cm v najväčšom priemere) lymfadenopatia,
- Symptomatická hepato/splenomegália,
- Symptomatická organomegália alebo infiltrácia tkanív/orgánov (vrátane symptomatickej formy Bing-Neelovho syndrómu),
- Periférna neuropatia spôsobená WM (symptomatická a progredujúca),
- Symptomatická kryoglobulinémia.

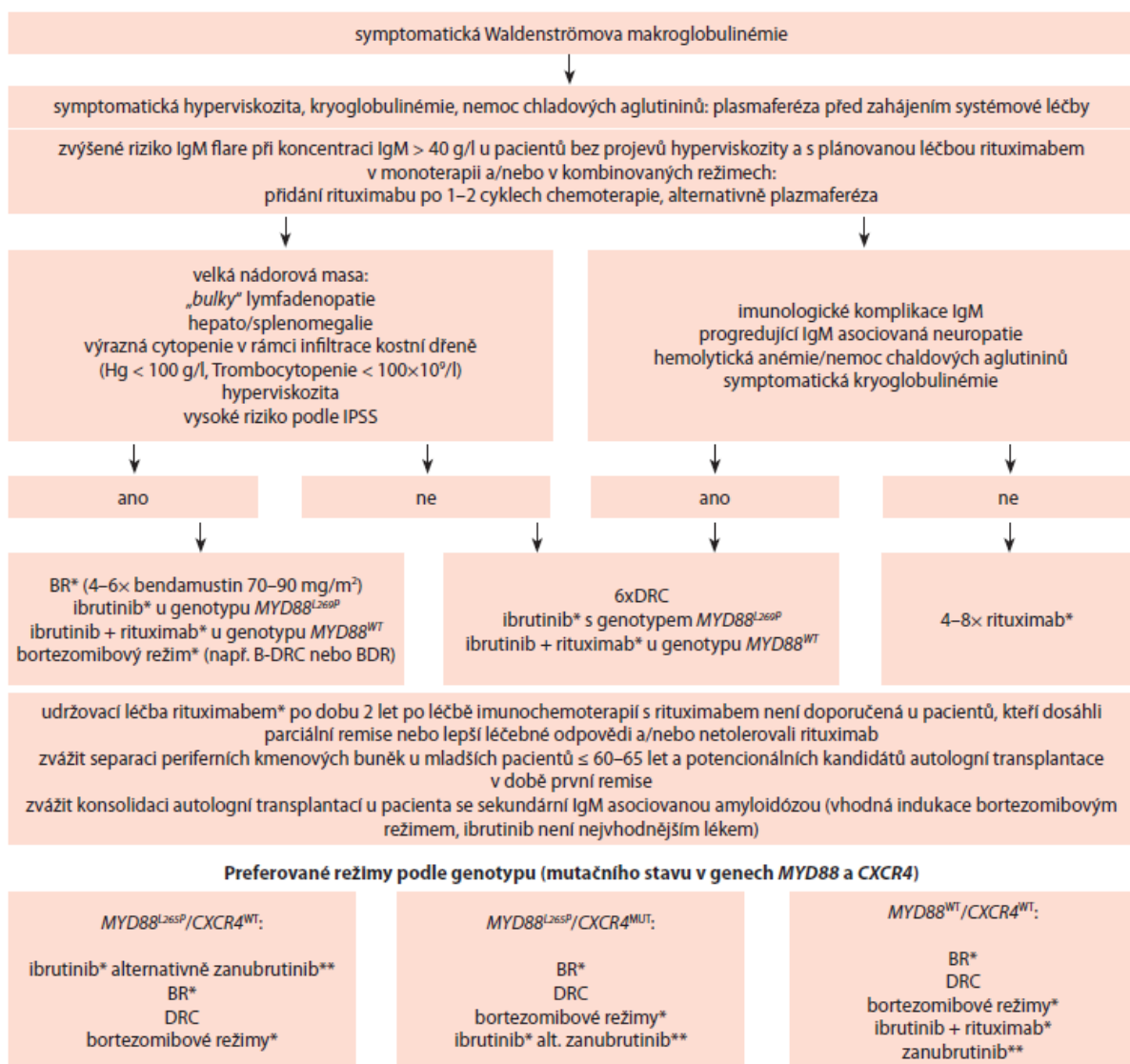
Začiatok liečby je laboratórne indikovaný po naplnení aspoň jedného z nižšie uvedených kritérií:

- Choroba chladových aglutinínov (chladová hemolytická anémia),
- Autoimunitná hemolytická anémia či trombocytopenia,
- Nefropatia spôsobená WM,
- Amyloidóza spôsobená WM,
- Koncentrácia hemoglobínu pod 100 g/l alebo počet trombocytov pod $100 \times 10^9/l$.

Koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu IgM nie je sama o sebe indikáciou na začatie liečby, avšak pokiaľ by koncentrácia dosiahla 50 g/l, odporúča sa pátrať po možných prejavoch hyperviskozity spomínaných vyššie.

Z dôvodu komplexnosti a širokého spektra liečob uvádzame ich možnosti v prehľadných grafoch nižšie (Obrázok 3 a Obrázok 4).

Obrázok 3: 1. línia liečby symptomatickej WM



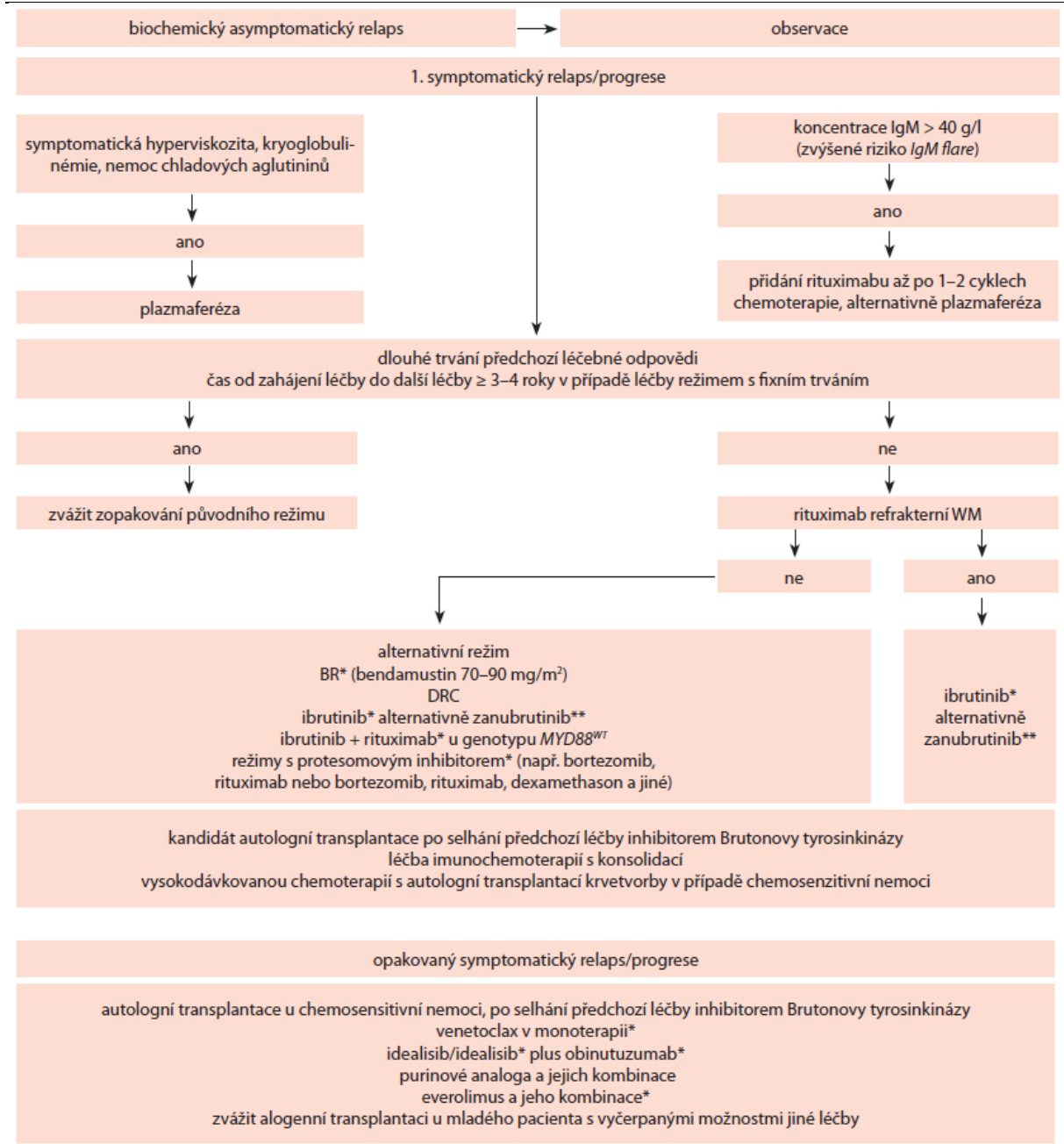
Zdroj: [18]

*nutné schválenie revíznym lekárom podľa § 16 zákona č. 48/1997 Zb. (platné pre ČR)

**ZANU je od roku 2021 odporúčaný Európskou liekovou agentúrou (EMA) na liečbu relabovanej/refraktérnej WM po aspoň jednej línii liečby alebo pre neliečených pacientov nevhodných pre imunoterapiu. Kategorizácia v SR v tejto indikácii je predmetom tohto hodnotenia.

BR = bendamustín, rituximab; B-DRC = bendamustín, dexametazón, rituximab, cyklofosfamid; BDR = bendamustín, dexametazón, rituximab; DRC = dexametazón, rituximab, cyklofosfamid.

Obrázok 4: 2. línia liečby symptomatickej WM (po progresii ochorenia)



Zdroj: [18]

*nutné schválenie revíznym lekárom podľa § 16 zákona č. 48/1997 Zb. (platné pre ČR)

**ZANU je od roku 2021 odporúčaný Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) na liečbu relabovanej/refraktérnej WM po aspoň jednej línii liečby alebo pre neliečených pacientov nevhodných pre imunoterapiu. Kategorizácia v SR v tejto indikácii je predmetom tohto hodnotenia.

BR = bendamustín, rituximab; DRC = dexametazón, rituximab, cyklofosfamid.

Dostupné materiály opisujúce slovenskú klinickú prax sú z r. 2008 a nezahŕňajú niektoré režimy odporúčané na medzinárodnej úrovni a zároveň kategorizované v SR (napr. ibrutinib; IBR). Z toho dôvodu sme overili prostredníctvom evidencie NCZI spotreby liekov v indikácii C88.0 (reprezentujúcu WM) [19]. Keďže v predmetnej indikácii evidujeme najvyššiu spotrebu liekov IBR/bendamustín alebo rituximab, máme za to, že aj slovenská prax koreluje viac s novšou metodológiou z r. 2022 [18] ako so staršou z r. 2008 [11].

Podľa odborníčky B postup následnej liečby závisí od času následnej línie. Čím je kratší, tým musí byť následná liečba intenzívnejšia a s iným mechanizmom účinku. U niektorých pacientov sa pridáva 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.

3.3.3 Cesta pacienta

Medzi najčastejšie indikácie na začatie liečby patrí anémia, B-symptómy a hyperviskozita; iné indikácie ako neuropatia, objemná organomegália a imunitne podmienené cytopénie sú pre začatie liečby menej častým dôvodom.

Odborníčka A tvrdí, že pri indolentnej WM je väčšinou diagnostikovaná MGUS, títo pacienti sú štandardne odosielaní k hematológom, kde sa im realizuje počítačová tomografia skeletu, kostnej drene, prípadne komplexné vyšetrenie kostnej drene. Často môže byť problém v diagnostike, keďže prvé symptómy môžu byť nešpecifické – slabosť, nechutenstvo, chudnutie, teplota, potenie a/alebo polyneuropatia alebo bolesti skeletu – čo býva v riešení neurológov. Podľa odborníčky B vysoká hladina IgM interferuje s koaguláciou a spôsobuje aj hyperviskozitu (porucha zraku, sluchu, závrate, krvácanie). Niekedy IgM funguje ako kryoglobulín alebo spôsobuje amyloidózu. Všeobecne môže paraproteín ako IgM spôsobiť poruchu ktoréhokolvek orgánu. Pacient je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie (ak ju pacient má) lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi.

Podľa vyjadrenia odborníčky B, diagnostický postup závisí od edukovanosti lekára (hematológa) v spádovej ambulancii, kde sú vykonané základné vyšetrenia v rôznom rozsahu. Niektoré ambulancie vedú vyšetriť celú paletu odporúčaných vyšetrení, niektoré ambulancie len časť z nich: krvný obraz, vyšetrenie krvi prietokovou cytometriou, genetické vyšetrenie, biochémia, ultrasonografia abdomenu, RTG hrudníka, v niektorých prípadoch aj vyšetrenie kostnej drene a CT vyšetrenie lymfatického systému, veľmi ojedinele aj histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny. Ak si lekár nie je istý, posielajú pacienta na dodatočné vyšetrenia na kliniku hematológie.

3.4 Opis intervencie (B0001) [20,21,22,23]

Zanubrutinib (ZANU)

ZANU je inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (z angl. Bruton's Tyrosin Kinase; BTK) 2. generácie. BTK je signálnou molekulou dráh B-lymfocytárneho antigénového receptora (BCR) exprimovaného na B-lymfocytoch. ZANU inhibuje BTK vytvorením kovalentných väzieb s cysteínovým zvyškom 481 v aktívnom mieste BTK (v mieste, kde sa viaže adenosín trifosfát – ATP). Ovplyvnením signalizácie s BTK má ZANU brániť proliferácii, chemotaxii a adhézii B-lymfocytov.

2. generácia inhibítorov BTK (z angl. Bruton's Tyrosin Kinase inhibitor; BTKi) má mať vyššiu afinitu k BTK, a teda menšiu pravdepodobnosť jej necieleného viazania. To má viesť k menšiemu množstvu liekových interakcií a nežiaducich účinkov ZANU.

Dávkovanie

Odporučená denná dávka ZANU je 320 mg. Denná dávka sa môže užívať jedenkrát denne (štyri 80 mg kapsuly) alebo sa môže rozdeliť na dve 160 mg dávky dvakrát denne (dve 80 mg kapsuly). V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

3.5 Indikácia podľa SPC (A0020) [23]

ZANU bol registrovaný na európskej úrovni v 11/2021.

Hodnotenia jednotlivých indikácií EMA prebiehali nasledovne:

- v 05/2019 získal ZANU orphan dezignáciu v indikácii liečby pacientov s WM v 2. línii liečby a vyššie, a u pacientov v 1. línii liečby, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu,

- v 09/2021⁷ bol ZANU odporúčaný EMA u pacientov v rovnakej indikácii,
- v 10/2021 bol ZANU na žiadosť DR odobraná orphan dezinácia,
- v 09/2022⁷ bol ZANU rozšírená indikácia u dospelých pacientov s lymfómom okrajovej zóny (MZL), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu na báze anti-CD20,
- v 10/2022⁷ bol ZANU rozšírená indikácia u dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre perorálnu formu (p.o.) podania lieku Brukinsa 80 mg.

ZANU aktuálne nemá orphan dezináciu. Aktuálne znenie indikácie podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of product characteristics, SPC):

1. u pacientov s WM, ktorí ešte neboli liečení a ktorí nemôžu dostať chemoimunoterapiu, alebo u pacientov, ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu liečbu,
2. u pacientov s MZL, ktorým sa ochorenie vrátilo po aspoň jednej predchádzajúcej liečbe zameranej na proteín na B lymfocytoch nazývaný CD20,
3. u pacientov na liečbu CLL.

3.6 Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [24]

Na Slovensku liek Brukinsa nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7 Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) [25,26]

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- SÚKL v 09/2023 rozhodol o stanovení maximálnej ceny a podmienok úhrady lieku Brukinsa (sp. zn. SUKLS120337/2023) v indikácii liečby dospelých pacientov s CLL (ECOG 0-1), ktorí spĺňajú aspoň jedno z kritérií: sú refraktérni na poslednú liečbu; došlo u nich k relapsu do 24 mesiacov od predchádzajúcej liečby; došlo u nich k relapsu a sú nevhodní na chemoimunoterapiu; je u nich preukázaná mutácia génuv *TP53* alebo *del17p*.
V predmetnej indikácii (WM) SÚKL hodnotil liek Brukinsa od 06/2023, pričom hodnotenie stále prebieha (sp. zn. SUKLS137303/2023). V 09/2023 vydal hodnotiacu správu, v ktorej z dôvodu nesplnenia kritérií vysokej inovatívnosti navrhol žiadosť o stanovenie prvej dočasnej úhrady lieku Brukinsa zamietnuť. Následne SÚKL konanie na žiadosť DR prerušil.
- NICE v 10/2022 vydal pozitívne odporúčenie pre liek Brukinsa v indikácii 2. línie WM a vyššie u dospelých pacientov, ak je pacient vhodný na liečbu bendamustínom a rituximabom.

3.8 Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [27,28]

V žiadosti DR navrhoval úradne určenú cenu lieku Brukinsa pre túto indikáciu a balení 120x80 mg (p.o.) vo výške 4 642,54 € (v súlade s Európskou referenčnou cenou lieku), čo v prepočte na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekární predstavovalo 5 423,57 €. DR požadoval úhradu zdravotnej poisťovne vo výške 5 739,07 € za balenie lieku a 191,302 € za štandardnú dávku liečiva. Požadovaná úhrada zdravotnej poisťovne bola v rozpore s § 8 ods. 2 zákona, podľa ktorého: „Maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za liek zaradený v zozname kategorizovaných liekov sa určí vo výške násobku počtu štandardných dávok liečiva obsiahnutých v lieku a maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za jednotku štandardnej dávky liečiva, najviac však vo výške maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární.“ V zmysle uvedenej žiadosti a ustanovenia § 8 ods. 2 zákona bolo preto možné požadovať maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za jedno balenie lieku Brukinsa najviac vo výške 5 423,57 €. Po Výzve na opravu č. 1 DR

⁷ 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.

upravil požadovanú úhradu vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) tak, aby bola totožná s maximálnou úhradou vo výške 5 423,57€.

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

„U 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.“

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK.

DR v žiadosti uvádza, že hrazená liečba ZANU podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne, čo však absentuje vo FER.

Žiadaná indikácia je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

Odborníčka A aj odborníčka B zhodne konštatovali, že liečivo nie je používané nad rámec SPC.

3.9 Relevantné komparátory (B0001) [29]

Ibrutinib (IBR)

IBR je BTKi 1. generácie, patrí medzi antineoplastiká. IBR tvorí podobne ako ZANU kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste BTK, ktorá má viesť k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity BTK.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre liečbu WM, buď v monoterapii, alebo v kombinácii, je 420 mg (tri kapsuly) 1x denne, do progresie ochorenia alebo kým neprestane byť tolerovaná pacientom.

Indikácia IBR podľa SPC je totožná s predmetnou indikáciou ZANU. IBR je hrazený na základe IO, ktoré je totožné s navrhovaným IO ZANU.

V 1. línii liečby spĺňa IO ZANU predmetnej žiadosti iba liečivo IBR, z toho dôvodu je v tejto línii jediným relevantným komparátorom. V 2. línii liečby a vyššie predmetného ochorenia spĺňajú podľa IO ZANU podmienky relevantného komparátora chemo/imunoterapeutiká a IBR.

Odborníčky A aj B sa zhodne vyjadrili, že relevantnými komparátormi v predmetnej indikácii je cieleňá liečba – IBR.

3.10 Postupy nepovažované za relevantné komparátory [1,18,19]

Bendamustín + Rituximab (BR)

V 2. línii liečby WM a vyššie sú v praxi využívané okrem IBR aj chemoterapeutiká v kombinácii s imunoterapeutikami (menovite rituximab a bendamustín). Podľa databázy NCZI z r. 2022 sa však zrejme využívajú v menšej miere – bendamustín u 25 pacientov voči IBR u 57 pacientov (uvedené počty nereflektujú poradie línie, preto nie je možné určiť ich percentuálne zastúpenie). Vychádzajúc z medzinárodných odporúčaní a odporúčaní ČR (viac v častiach 3.2 a 0) predpokladáme, že väčšina z vyššie uvedeného počtu pacientov podstupuje chemoimunoterapiu v 1. línii liečby a v ďalších líniiach ju dostáva len malá časť z nich (tá, u ktorej došlo k progresii ochorenia 2-4 roky po predchádzajúcej chemoimunoterapeutickej liečbe). Z toho dôvodu u kombinácii liečiv rituximab a bendamustín nepredpokladáme zastúpenie viac ako 20 % a preto ju za relevantný komparátor nepovažujeme.

Odborníčka A sa pre NIHO vyjadrila, že chemoimunoterapiu za relevantný komparátor nepovažuje. Odborníčka B za komparátor považuje okrem IBR aj chemoimunoterapiu, avšak nešpecifikuje v ktorej línii liečby.

3.11 Predpokladaný prínos technológie (B0002) [27]

DR predpokladá, že prínos ZANU na základe výsledkov štúdie ASPEN, v ktorej bol ZANU porovnávaný s IBR. DR očakáva zlepšenie prežívania bez progresie (PFS), vyššiu veľmi dobrú mieru odpovede a celkovú odpoveď (VGPR/CR) ochorenia na liečbu. DR predpokladá lepší bezpečnostný profil ako u komparátora.

Odborníčka A vidí prínos najmä v nižšej toxicite spojenej s triedou BTKi (hypertenzia, krvácanie, hnačky) a v nízkej off-target (mimocieľovej) toxicite z dôvodu dlhodobej liečby.

Podľa odborníčky B je možné očakávať klinický prínos ZANU vo forme celkových odpovedí na liečbu, viac kompletných remisií, čo je predpokladom dlhšieho prežívania s lepšou kvalitou života.

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 Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba ZANU preukázala v populácii pacientov s WM v klinickej štúdii ASPEN podobnú účinnosť ako IBR.

Pacienti užívajúci ZANU dosiahli v čase najnovších výsledkov z obdobia zberu údajov (z angl. data cut-off, DCO) v 06/2022 [REDACTED], [REDACTED] pre mortalitu; medián celkového prežívania (OS) nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien. Miera 4-ročného prežívania bola [REDACTED] % (rameno ZANU) oproti [REDACTED] % (rameno IBR). V sekundárnom ukazovateli prežívania bez progresie (PFS) bol v čase DCO 06/2022 medián PFS v kohorte 1 (pacienti s génom *MYD88^{MUT}*) [REDACTED] mesiaca v ramene ZANU a [REDACTED] mesiaca v ramene IBR. Pomer rizík (HR) dosiahol v ukazovateli PFS hodnotu [REDACTED] s 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) = [REDACTED]. Štatisticky významný rozdiel [REDACTED] preukázaný. Analýzy primárneho ukazovateľa miery odpovede na liečbu (VGPR/CR) z DCO 06/2022 ukázali po 24 mesiacoch väčší počet pacientov v ramene ZANU ([REDACTED] %) oproti IBR ([REDACTED] %) v ukazovateli VGPR a [REDACTED] % pacientov s CR v oboch ramenách. Výsledky kohorty 2 (s wild-type variantom génu *MYD88*) neprinášajú porovnanie s IBR.

Výsledky kvality života na základe dotazníkov EORTC-QLQ-C30 a EQ-5D-5L preukázali podobný prínos v oboch ramenách, u podskupiny pacientov s VGPR bol pozorovaný malý numerický, ale štatisticky nesignifikantný benefit v prospech ZANU.

V hodnotení bezpečnosti (z DCO 10/2021) bol celkovo ZANU spojený s relatívne mierne vyšším počtom nežiaducich udalostí (AE) ≥ 3 . stupňa (74,3 %) oproti IBR (72,4 %) a tiež SAE – 56,4 % v ramene ZANU oproti 50 % v ramene IBR. V ramene ZANU bol v porovnaní s liečbou s IBR zaznamenaný nižší výskyt AE vedúcich k ukončeniu liečby, zníženiu dávky alebo k úmrtiam. V ramene ZANU bol pozorovaný výrazne nižší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií, ako napr. fibrilácia a flutter predsiení, alebo hypertenzia, o ktorých je známe, že sú častou príčinou ukončenia liečby s IBR.

V kontexte validity štúdie vzbudzuje neistotu viacero aspektov, predovšetkým fakt, že celkové prežívanie nebolo definované ako primárny ani ako sekundárny ukazovateľ štúdie a z toho dôvodu nie je reportovaný pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR). Za problém internej validity považujeme aj nízky počet pacientov v podskupine predtým neliečených pacientov v kohorte 1 (obe ramená) a tiež v kohorte 2, ktorej súčasťou bolo iba rameno intervencie (ZANU). Interpretácia výsledkov kohorty 2 je preto spojená s vysokou neistotou.

4.2 Klinická účinnosť

4.2.1 Hodnotené ukazovatele [22,31]

Mortalita

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

Morbidita

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie bez progresie hodnotené nezávislou komisiou (z angl. Independent Review Committee, IRC) alebo klinickým skúšajúcim, definované ako čas od randomizácie do prvého zdokumentovania progresie (podľa modifikovaných kritérií Medzinárodného Workshopu pre WM; z angl. International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia; IWWM kritériá; [30]) alebo smrti, podľa toho, čo nastane skôr.

VGPR (z angl. very good partial response), v preklade veľmi dobrá čiastočná odpoveď, hodnotená IRC, definovaná ako percento pacientov s ≥ 90 % znížením hladiny IgM v sére (oproti základnej hodnote) alebo s normálnymi hodnotami IgM v sére.

CR (z angl. complete response), v preklade kompletná odpoveď, hodnotená IRC, definovaná ako percento pacientov s normálnymi hodnotami IgM v sére, zmiznutie monoklonálnych proteínov pri metóde imunofixácie a negatívny výskyt kryoglobulinémie (ak bola pozitívna na začiatku).

DOR (z angl. duration of response), v preklade trvanie odpovede, hodnotené IRC, definované ako čas od prvého zaznamenania odpovede, ktorou mohla byť CR, VGPR alebo čiastočná odpoveď (z angl. partial response, PR) do prvého zaznamenania progresie ochorenia alebo smrti, podľa toho, čo príde skôr. PR je definovaná ako ≥ 50 % zníženie hladiny IgM v sére oproti počiatočnej hodnote.

Kvalita života

Kvalita života (z angl. Health-related quality of life, HRQoL) meraná prostredníctvom dotazníkov EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) a EQ-5D (z angl. EuroQol-5D).

EORTC QLQ-C30 je nástrojom na hodnotenie kvality života u pacientov so špecifickými nádorovými ochoreniami. Pozostáva z 30 samostatných otázok, ktoré hodnotia rôzne aspekty fungovania pacienta, všeobecného zdravotného stavu a symptómov súvisiacich s rakovinou.

EQ-5D-5L je dotazník hodnotiaci kvalitu života v súvislosti so zdravím v 5 oblastiach – mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia. Pacient hodnotí závažnosť na stupnici 1-5 (1 = bez problémov) každej oblasti v daný deň, výsledkom je päťciferný kód vyjadrujúci zdravotný stav pacienta v každej z oblastí.

4.2.2 Zahnuté klinické štúdie

Zahnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized controlled trials, RCTs), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s WM, u ktorých bol podávaný ZANU a IBR. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (viď Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03053440	ASPEN	ZANU	IBR	102:99 (Kohorta 1) 28 (Kohorta 2)	06/2022

Zdroj: [31]

Popis klinickej štúdie ASPEN [31,32,33,34]

Základná charakteristika štúdie

Štúdia ASPEN bola otvorená (z angl. open-label), randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3 u pacientov s WM bez predchádzajúcej liečby alebo s minimálne 1 predchádzajúcou liečbou. Štúdia obsahovala 2 kohorty pacientov,

u ktorých sledovala účinnosť ZANU. Do kohorty 1 boli zaradení pacienti s mutáciou v géne *MYD88* (*MYD88^{MUT}*, resp. niekde označovaná ako *MYD88^{L256P}*) a do kohorty 2 pacienti s neznámou sekvenciou génu *MYD* alebo s wild-type formou *MYD88* (*MYD88^{WT}*). Kohorta 1 obsahovala dve intervenčné ramená, v ktorých bol podávaný ZANU 160 mg (2 tablety) p.o. 2x denne (celkovo 4 tablety) (rameno ZANU) a IBR 420 mg (3 tablety) p.o. 1x denne (rameno IBR). V kohorte 2 boli pacienti liečení iba ZANU (podľa dávkovania opísaného vyššie). Liečba bola pacientom podávaná do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity, smrti, odstúpenia zo štúdie alebo do ukončenia štúdie sponzorom.

Primárnym ukazovateľom v štúdií ASPEN bola CR/VGPR a sekundárnymi ukazovateľmi PFS, DOR a ďalšie. Súčasťou výsledkov štúdie boli aj analýzy OS a HRQoL, ktoré neboli definované ako primárne a ani ako sekundárne ukazovatele.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou BeiGene.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie

Do štúdie ASPEN boli zaradení dospelí pacienti, ktorí vyžadovali liečbu, mali klinicky a histologicky potvrdenú diagnózu WM, museli mať výkonnostný status ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2. Doteraz neliečení pacienti boli zaradení len v prípade ich nevhodnosti na chemoimunoterapiu. Pacienti boli do štúdie zahrnutí, ak absolvovali autológnu transplantáciu kostnej drene minimálne pred 3 mesiacmi a alogénnu transplantáciu pred minimálne 6 mesiacmi.

Zo štúdie boli vyradení pacienti s predošlou liečbou s BTKi, detegovanou toxicitou ≥ 2 . stupňa z predchádzajúcej protirakovinovej liečby, prítomnými klinicky signifikantnými kardiovaskulárnymi ochoreniami, aktívnymi, klinicky signifikantnými abnormalitami zistenými elektrokardiogramom (EKG), tehotné a dojčiacie ženy alebo pacienti, ktorí užívali iné liečivá pôsobiace ako mierne alebo silné inhibítory cytochrómu P450, rodiny 3, podrodiny A (t.j. CYP3A) alebo silné induktoory CYP3A. Tiež boli vyradení pacienti s históriou krvácania súvisiaceho s CNS alebo mŕtvicou počas posledných 6 mesiacov a tiež variantmi WM zasahujúcimi CNS.

Opis populácie zo štúdie

Priemerný vek pacientov v štúdií ASPEN bol 70 rokov (Kohorta 1), resp. 72 rokov (Kohorta 2) a percentuálny podiel mužov tvoril 67 % (Kohorta 1), resp. 50 % (Kohorta 2). Väčšina pacientov mala charakterizovaný výkonnostný stav ECOG 0/1 – 94 % (Kohorta 1) a 86 % pacientov (Kohorta 2). Podrobné rozdelenie pacientov v jednotlivých kohortách je uvedené nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Rozdelenie pacientov v štúdií ASPEN

	Kohorta 1 (<i>MYD88^{MUT}</i>)		Kohorta 2 (<i>MYD88^{WT}</i>)
	IBR	ZANU	ZANU
Bez predchádzajúcej liečby (z angl. treatment naive, TN)	18	19	5
Zrelabovaní/refraktérni pacienti (z angl. relapsed/refractory, R/R)	81	83	21
Celkom	<u>99</u>	<u>102</u>	<u>28*</u>

*z toho 2 pacienti s neznámou sekvenciou génu *MYD88*, do výsledkov opísaných nižšie neboli započítaní (ak nie je uvedené inak)

Zdroj: [27,32,33]

Čas analýzy dát

Dáta štúdie ASPEN boli zbierané a vyhodnocované priebežne. Prvým časom zberu údajov (z angl. data cut-off, DCO) bol 08/2019 (DCO 08/2019), kedy medián sledovania (z angl. median follow-up) dosiahol 19,4 mesiaca a jeho výsledky opisuje v prípade Kohorty 1 publikácia od Tam et al., (2020) [32], resp. výsledky Kohorty 2 publikácia od Dimopoulos et al., (2020) [33]. DR dodal výsledky z DCO 08/2019 aj vo forme neverejného reportu z klinickej štúdie ASPEN [35]. K druhému známemu DCO došlo v 10/2021 (DCO 10/2021) a zozbierané výsledky (z oboch kohort) boli publikované v článku od Dimopoulos et al., (2023) [34]. Medián sledovania v čase DCO 10/2021 predstavoval 44,4 mesiaca. Výsledky z DCO 10/2021 DR neposkytol a explicitne sa k nim nevyjadruje ani vo FER. Posledný známy DCO nastal v 06/2022 (DCO 06/2022) s mediánom sledovania 48,3 mesiaca. Výsledky z DCO 06/2022

doposiaľ neboli publikované a DR ich dodal prostredníctvom neverejného reportu (pre obe kohorty) [36]. Výsledky štúdie ASPEN uvádzané v neverejných reportoch DR označil ako obchodné tajomstvo.

Nižšie uvádzame výsledky z DCO 06/2022, keďže sa jedná o najnovšie dáta klinickej štúdie ASPEN. Keďže spomínané dáta dodal DR ako predmet obchodného tajomstva, uvádzame aj výsledky z DCO 10/2021, pretože ide o najnovšie verejné dáta a tiež výsledky z DCO 08/2019, ktoré sú verejné a obsahujú širšie dáta ako z DCO 10/2021.

4.2.3 Výsledky ZANU v porovnaní s IBR

Mortalita (D0001) [35,36,37]

V čase žiadneho DCO medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom z ramien (ani v jednej z kohort); výsledky prežívania v kohorte 1 naznačujú v DCO 06/2022 [redacted] percentuálny podiel živých pacientov v ramene so [redacted] (okrem analýzy prežívania po 24 mesiacoch), [redacted]. Pomer rizík (HR) ukazovateľa OS bol v štúdiu reportovaný iba v DCO 10/2021 a predstavoval 0,75 (95 % interval spoľahlivosti (CI) 0,36 – 1,59). Výsledky OS štúdie ASPEN sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 5 a Tabuľka 6) a krivky Kaplan-Meierových (KM) dát na obrázku nižšie (Obrázok 5, Obrázok 6, Obrázok 7).

Tabuľka 5: Analýza OS štúdie ASPEN – Kohorta 1

		DCO 08/2019		DCO 10/2021 (hodnotené klinickým skúšajúcim)	DCO 06/2022	
		IBR (N = 99)	ZANU (N = 102)		IBR (N = 99)	ZANU (N = 102)
Medián OS (95 % CI)		NE (NE – NE)	NE (NE – NE)	-	[redacted]	[redacted]
HR (95 % CI)		-		0,75 (0,36 – 1,59)	[redacted]	[redacted]
% pacientov nažive (95 % CI)	12 mesiacov	93,9 (86,8 – 97,2)	97,0 (90,9 – 99,0)	-	[redacted]	[redacted]
	24 mesiacov	91,0 (82,5 – 95,5)	89,5 (76,4 – 95,5)	-	[redacted]	[redacted]
	36 mesiacov	-	-	-	[redacted]	[redacted]
	48 mesiacov	-	-	-	[redacted]	[redacted]
	54 mesiacov	-	-	-	[redacted]	[redacted]

HR – pomer rizík; CI – interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval); NE – nemožné vyhodnotiť/nedosiahnutý (z angl. not estimable/evaluable)

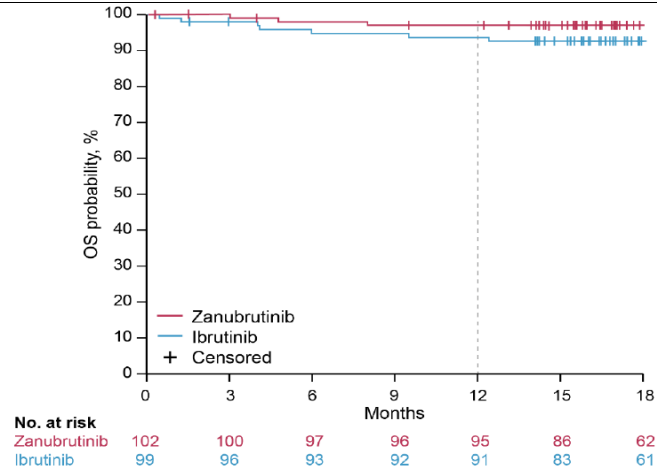
Zdroj: [37,36, 34]

Tabuľka 6: Analýza OS štúdie ASPEN – Kohorta 2

		DCO 08/2019		DCO 06/2022	
		ZANU (N = 26)		ZANU (N = 26)	
Medián OS (95 % CI)		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% pacientov nažive (95 % CI)	12 mesiacov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	24 mesiacov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	36 mesiacov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	48 mesiacov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	54 mesiacov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

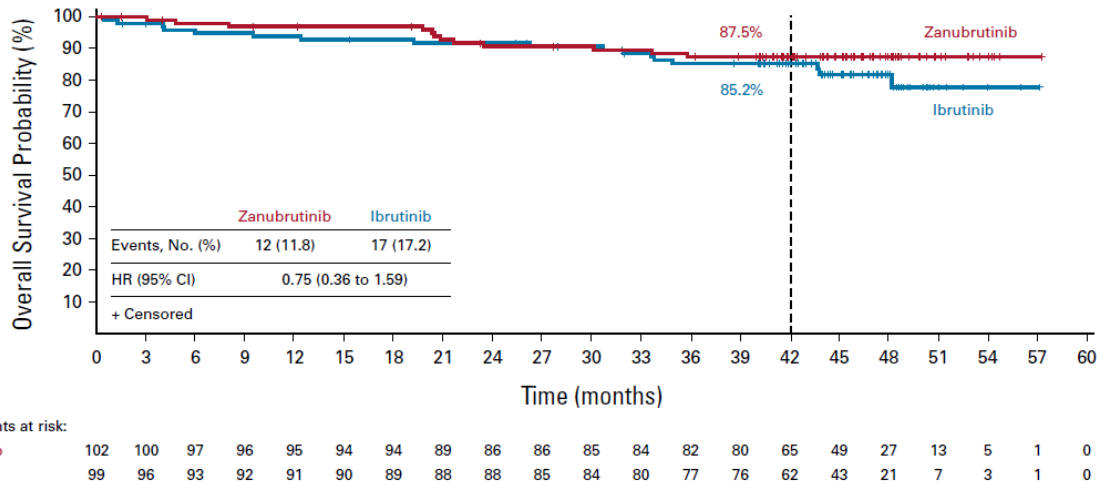
Zdroj: [35,36]

Obrázok 5: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO 08/2019)



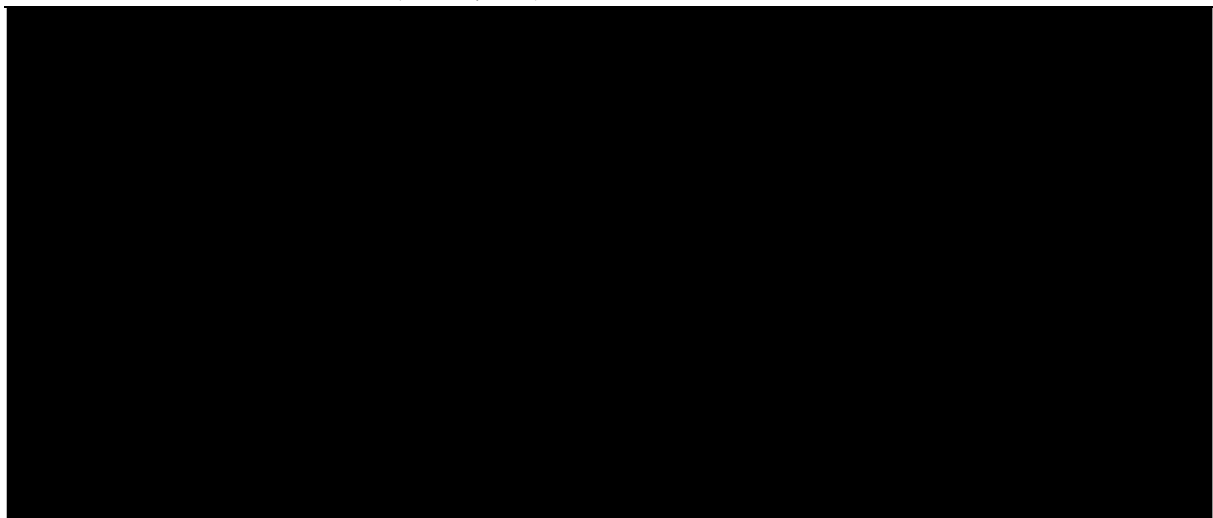
Zdroj: [37]

Obrázok 6: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO 10/2021)



Zdroj: [34]

Obrázok 7: Ukazovateľ OS v kohorte 1 (DCO 06/2022)



Zdroj: [27]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [27,32,33,35,36]

PFS

V kohorte 1 sekundárny ukazovateľ PFS v časoch DCO 08/2019, ani DCO 10/2021 medián nedosiahol, v DCO 06/2022 bol ■■■ mesiacov (rameno ZANU) a ■■■ mesiacov (rameno IBR). V kohorte 2 dosiahol medián v DCO 08/2019 ■■■ mesiacov (rameno ZANU) a v DCO 06/2022 ■■■ mesiacov (rameno ZANU). Výsledky PFS z DCO 10/2021 a DCO 06/2022 naznačujú relatívne ■■■■■■■■■■ ramena ZANU vo ■■■■■■■■■■ pre kohortu 1. HR bol v DCO 10/2021 0,63 so štatisticky nesignifikantným 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) = 0,36 – 1,12. V DCO 06/2022 bol HR ■■■, so štatisticky ■■■■■■■■■■ 95 % CI ■■■■■■■■■■. Podrobné výsledky PFS štúdie ASPEN zo všetkých DCO (z oboch kohort) sú uvedené v tabuľkách (Tabuľka 7 a Tabuľka 8) a krivky KM dát na obrázku nižšie (Obrázok 8, Obrázok 9, Obrázok 10).

Tabuľka 7: Analýza PFS štúdie ASPEN – Kohorta 1

		DCO 08/2019 (hodnotené IRC)		DCO 10/2021 (hodnotené klinickým skúšajúcim)	DCO 06/2022 (hodnotené klinickým skúšajúcim)	
		IBR (N = 99)	ZANU (N = 102)		IBR (N = 99)	ZANU (N = 102)
Medián PFS (95 % CI)		NE (NE – NE)	NE (NE – NE)	-	■■■	■■■
HR (95 % CI)		-	-	0,63 (0,36 – 1,12)	■■■	■■■
% pacientov (95 % CI)	12 mesiacov	87,2 (78,6 – 92,5)	89,7 (81,7 – 94,3)	-	■■■	■■■
	24 mesiacov	81,5 (71,1 – 88,5)	79,4 (66,2 – 88,0)	-	■■■	■■■
	36 mesiacov	-	-	-	■■■	■■■
	48 mesiacov	-	-	-	■■■	■■■
	54 mesiacov	-	-	-	■■■	■■■

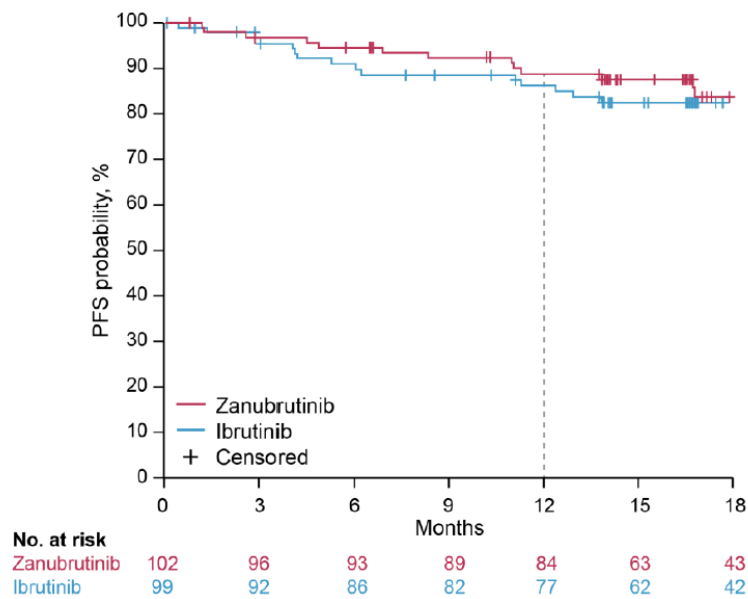
Zdroj: [27,37,35,36]

Tabuľka 8: Analýza PFS štúdie ASPEN – Kohorta 2

		DCO 08/2019 (hodnotené IRC)	DCO 06/2022 (hodnotené klinickým skúšajúcim)
		ZANU (N = 26)	ZANU (N = 26)
Medián PFS (95 % CI)		■■■	■■■
% pacientov (95 % CI)	12 mesiacov	■■■	■■■
	24 mesiacov	■■■	■■■
	36 mesiacov	■■■	■■■
	48 mesiacov	■■■	■■■
	54 mesiacov	■■■	■■■

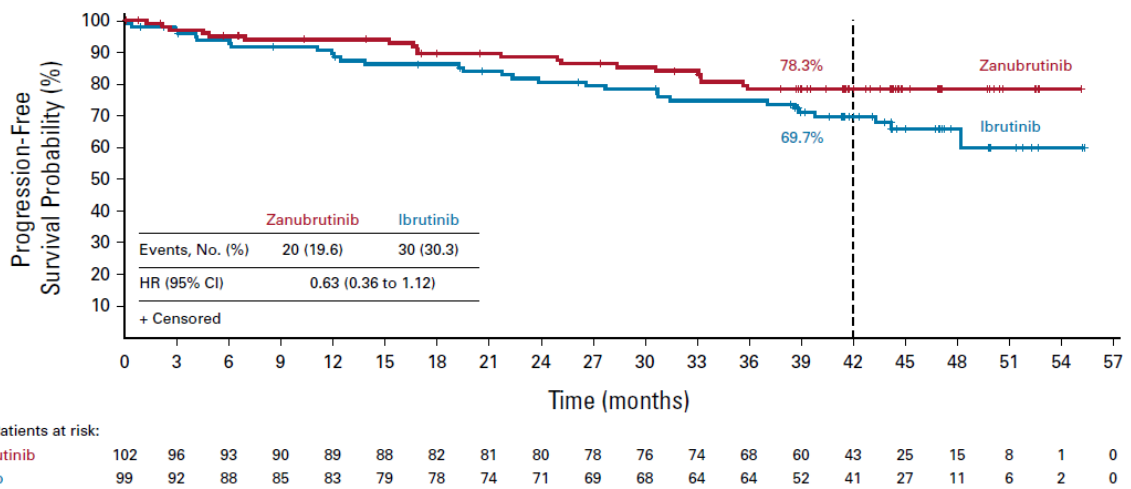
Zdroj: [35,36]

Obrázok 8: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO 08/2019), hodnotené IRC



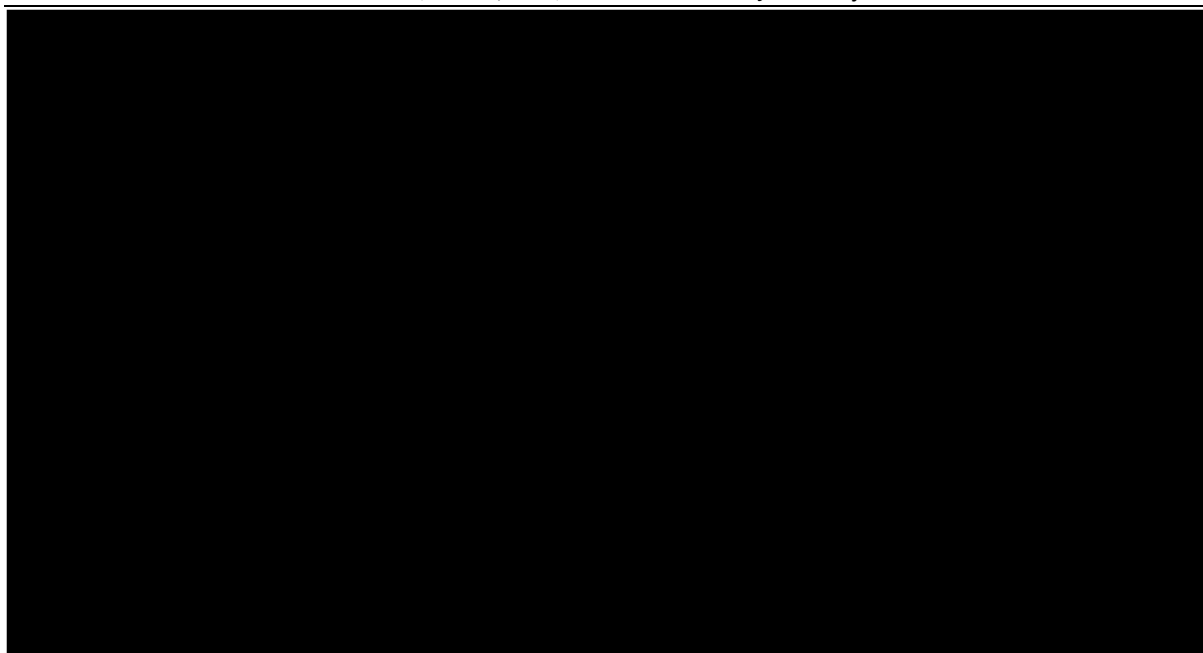
Zdroj: [37]

Obrázok 9: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO 10/2021), hodnotené IRC



Zdroj: [34]

Obrázok 10: Ukazovateľ PFS v kohorte 1 (DCO 06/2022), hodnotené klinickým skúšajúcim



Zdroj: [27]

VGPR/CR a DOR

V prípade primárneho ukazovateľa miery odpovede na liečbu VGPR/CR v čase DCO 08/2019 medián času sledovania v kohorte 1 dosiahnutý nebol. Počet pacientov s CR bol ■■■, v prípade ukazovateľa VGPR bol zaznamenaný väčší počet pacientov v ramene ZANU (■■■ %) v porovnaní s IBR (■■■ %). Analýzy ukazovateľa DOR z DCO 06/2022 ukazujú po 24 mesiacoch tiež mierne väčší počet pacientov s PR/VGPR/CR v ramene ZANU (■■■ %) v porovnaní s IBR (■■■ %). V kohorte 2 sa v čase DCO 06/2022 vyskytlo ■■■ CR a ■■■ VGPR. Podrobné výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 9 a Tabuľka 10).

Tabuľka 9: Analýza ukazovateľov VGPR/CR a DOR v kohorte 1

		DCO 08/2019 (hodnotené IRC)		DCO 06/2022 (hodnotené IRC)		
		IBR (N = 99)	ZANU (N = 102)	IBR (N = 99)	ZANU (N = 102)	
VGPR/ CR	Medián času sledovania v mesiacoch (% CI)	-	-	■■■	■■■	
	Počet pacientov s CR (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	■■■	■■■	
	Počet pacientov s VGPR (%)	19 (19)	29 (28)	■■■	■■■	
	% pacientov bez udalosti v čase (95 % CI)	12 mesiacov	-	-	■■■	■■■
18 mesiacov		-	-	■■■	■■■	
24 mesiacov		-	-	■■■	■■■	
DOR	Medián času sledovania v mesiacoch (% CI)	-	-	■■■	■■■	
	% pacientov bez udalosti v čase (95 % CI)	12 mesiacov	-	-	■■■	■■■
		18 mesiacov	88 (77 – 94)	85 (72 – 93)	■■■	■■■
		24 mesiacov	-	-	■■■	■■■

Zdroj: [27,32,36]

Tabuľka 10: Analýza ukazovateľov VGPR/CR a DOR v kohorte 2

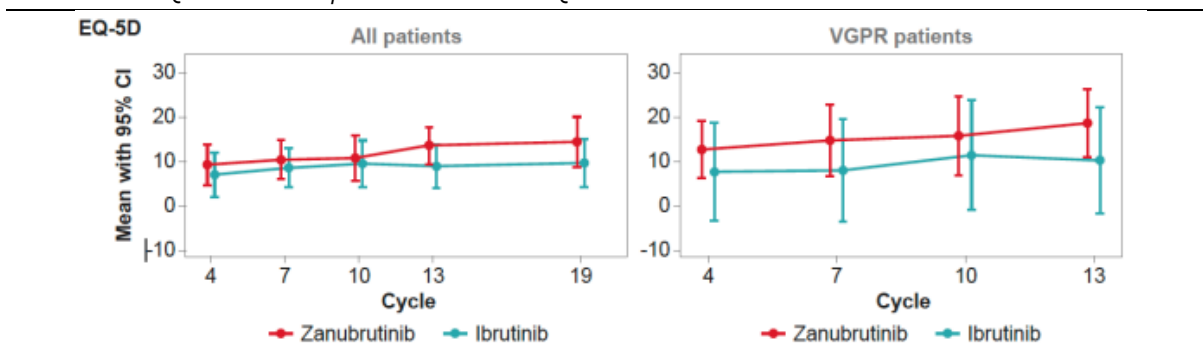
		DCO 08/2019 (hodnotené IRC)	DCO 06/2022 (hodnotené IRC)
		ZANU (N = 26)	ZANU (N = 26)
VGPR/CR	Počet pacientov s CR (%)	-	
	Počet pacientov s VGPR (%)	7 (27)	
DOR	Medián času sledovania v mesiacoch (% CI)	-	
	% pacientov bez udalosti v čase (95 % CI)	12 mesiacov	62 (28 – 84)
		18 mesiacov	-
		24 mesiacov	-

Zdroj: [27,33,36]

Kvalita života (D0012, D0013) [32,38]

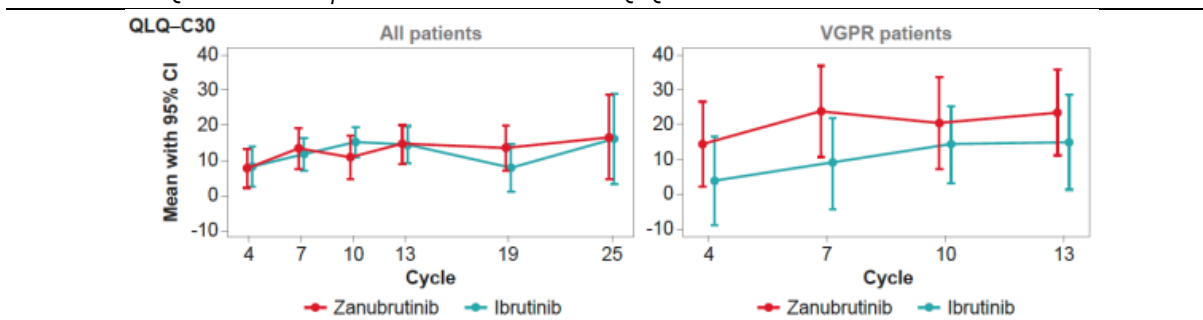
Dotazníky EORTC-QLQ-C30 a EQ-5D-5L boli zbierané na začiatku, potom po každých 3 cykloch (1 cyklus = 28 dní) až do cyklu 12, potom každých 6 cyklov. Vo väčšine hodnotení HRQoL mal ZANU v porovnaní s IBR tendenciu zlepšiť zdravotný stav viac ako IBR, najmä u pacientov, ktorí dosiahli VGPR (Obrázok 11 a Obrázok 12). Najvýraznejšie to bolo možné pozorovať v častiach spomínaných dotazníkov, menovite vo vnímaní apetítu, dyspnoe, únavy a fyzického fungovania. Priemery metódy najmenších štvorcov (z angl. least squares, LS) z dotazníka EORTC-QLQ-C30 dosiahli hodnotu 69,0 (so štandardnou odchýlkou 2,3) v ramene IBR a 68,3 (so štandardnou odchýlkou 2,2) v ramene ZANU, čo znamenalo rozdiel 0,69 (95 % CI = -4,95 – 3,57).

Obrázok 11: HRQoL hodnotená pomocou dotazníka EQ-5D-5L



Zdroj: [38]

Obrázok 12: HRQoL hodnotená pomocou dotazníka EORTC-QLQ-C30



Zdroj: [38]

4.3 Bezpečnosť

4.3.1 Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE):

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE),
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).

Frekvencia výskytu AE:

- AE stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov:

- ktorí predčasne ukončili liečbu,
- u ktorých AE viedli k smrti,
- s AE kardiovaskulárneho charakteru,
- u ktorých AE viedli k zníženiu dávky,
- u ktorých AE boli spojené s COVID-19.

4.3.2 Zhrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť ZANU v porovnaní s IBR bola hodnotená na základe klinickej štúdie ASPEN, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Dáta opísané nižšie pochádzajú z DCO 10/2021.

4.3.3 Výsledky ZANU v porovnaní s IBR [34,39]

AE akéhokoľvek stupňa ako napr. hnačka, svalové kŕče, hypertenzia, fibrilácia/flutter predsieni a pneumónia boli častejšie v ramene IBR v porovnaní s ramenom ZANU. Výskyt neutropénie bol na druhej strane častejší v ramene ZANU. Väčšie množstvo kardiovaskulárnych AE, vrátane incidencie ventrikulárnych arytmií, zažili pacienti užívajúci IBR. V prípade ukazovateľov množstva pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu, u ktorých AE viedli k smrti, pacientov s AE kardiovaskulárneho charakteru a pacientov, u ktorých AE viedli k zníženiu dávky numericky prevažoval IBR; v prípade množstva pacientov s AE spojenými s COVID-19 bol počet pacientov v oboch prípadoch rovnaký. Detailný súhrn jednotlivých AE u pacientov kohorty 1 je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Pozorovaná miera výskytu AE v ramene ZANU bola podobná medzi oboma kohortami (Tabuľka 12).

Tabuľka 11: Nežiaduce účinky záujmu (Kohorta 1)

Nežiaduce účinky záujmu, n (%)	AE akéhokoľvek stupňa		Stupeň ≥3	
	IBR (N = 98)	ZANU (N = 101)	IBR (N = 98)	ZANU (N = 101)
Infekcia	78 (79,6)	80 (79,2)	27 (27,6)	22 (21,8)
Krvácanie	61 (62,2)	56 (55,4)	10 (10,2)	9 (8,9)
Hnačka	34 (34,7)	23 (22,8)	2 (2,0)	3 (3,0)
Hypertenzia	25 (25,5)	15 (14,9)	20 (20,4)	10 (9,9)
Atriálna fibrilácia/flutter predsieni	23 (23,5)	8 (7,9)	8 (8,2)	2 (2,0)
Anémia	22 (22,4)	18 (17,8)	6 (6,1)	12 (11,9)
Neutropénia	20 (20,4)	35 (34,7)	10 (10,2)	24 (23,8)
Trombocytopénia	17 (17,3)	17 (16,8)	6 (6,1)	11 (10,9)
Ďalšia primárna malignita/rakovina (okrem kože)	17 (17,3)/6 (6,1)	17 (16,8)/6 (5,9)	3 (3,1)/3 (3,1)	6 (5,9)/4 (4,0)

***Tučným písmom** sú zvýraznené AE s rozdielom ≥ 10 % (akéhokoľvek stupňa) alebo ≥ 5 % (stupňa ≥ 3) medzi ramenami.

Zdroj: [39]

Tabuľka 12: Prehľad ukazovateľov bezpečnosti v štúdiu ASPEN

	Kohorta 1		Kohorta 2
	IBR (N = 98)	ZANU (N = 101)	ZANU (N = 28)
Pacienti s AE stupňa ≥ 1	98 (100,0)	100 (99,0)	26 (92,9)
AE stupňa ≥ 3	71 (72,4)	75 (74,3)	20 (71,4)
SAE	49 (50,0)	57 (56,4)	14 (50,0)
AE vedúce k smrti	5 (5,1)	3 (3,0)	3 (10,7)
AE vedúce k ukončeniu liečby	20 (20,4)	9 (8,9)	6 (21,4)
z toho AE kardiovaskulárneho charakteru	4 (4,1)	1 (1,0)	1 (3,6)
AE vedúce k zníženiu dávky	26 (26,5)	16 (15,8)	2 (7,1)
AE spojené s COVID-19	4 (4,1)	4 (4,0)	2 (7,1)

Zdroj: [39]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [23]

Kedže sa jedná o p.o. liečbu, v rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie. Pacientov je však potrebné poučiť, aby kapsuly prehltli vcelku a zapili vodou a aby kapsuly neotvárali, nelámali ani nežuli.

4.4 Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Z najnovších výsledkov štúdie ASPEN (DCO 06/2022) vyplýva, že liečba ZANU preukázala v predmetnej indikácii podobnú účinnosť ako IBR. V ukazovateli mortality bol v kohorte 1 (s *MYD88^{MUT}*) pozorovaný [redacted], konkrétne HR bolo vo výsledkoch štúdie reportované iba v DCO 10/2021 (HR = 0,75; 95 % CI 0,36 – 1,59). Ukazovateľ OS nebol definovaný ako primárny a ani ako sekundárny ukazovateľ štúdie, čo považujeme za problém internej validity štúdie. Máme za to, že v prípade, ak sú výsledky mortality dostupné (a charakter ochorenia si to vyžaduje) je ich zahrnutie do hodnotenia nevyhnutné. Medián OS dosiahnutý nebol. V ramene ZANU bolo [redacted], zaznamenané [redacted] percento preživších ako v ramene s IBR. Je nutné poznamenať, že v prínose numericky prevažoval ZANU, [redacted] rozdiel medzi ramenami bol [redacted]. Sledovanie OS u pacientov v kohorte 2 (s *MYD88^{WT}*) preukázalo relatívne podobný benefit v prežívaní v ramene ZANU v porovnaní s kohortou 1. Kohorta 2 bola na rozdiel od kohorty 1 jednoramennou časťou štúdie ASPEN, kde však absentovalo porovnanie s IBR a analýza bola vykonaná na relatívne malej vzorke pacientov, čo vyvoláva neistotu. Napriek tomu, že z medzinárodných odporúčaní je známe, že prínos IBR u pacientov s *MYD88^{WT}* je výrazne menší, ako u pacientov s *MYD88^{MUT}*, kvôli absencii komparátora a malej populácii v kohorte 2 nie je možné skonštatovať, či by prevažoval benefit ZANU oproti IBR [1,18]. Podobne vyvoláva neistotu aj fakt, že v podskupine pacientov bez predchádzajúcej liečby (v rámci kohorty 1) bola relatívne malá vzorka pacientov. Tú nie je možné považovať za reprezentatívnu pre danú skupinu pacientov (viac v časti 4.4.2).

V sekundárnom ukazovateli PFS bol v čase DCO 06/2022 medián PFS v kohorte 1 [redacted] mesiaca v ramene ZANU a [redacted] mesiaca v ramene IBR a v kohorte 2 [redacted] mesiaca v ramene ZANU. Percento pacientov bez progresie bolo v kohorte 1 [redacted] v ramene ZANU oproti IBR vo všetkých časoch analýz – po 24 mesiacoch [redacted] % (ZANU), [redacted] % (IBR) a po 54 mesiacoch [redacted] % (ZANU) a [redacted] % (IBR). HR dosiahlo štatisticky [redacted] hodnotu [redacted] (95 % CI = [redacted]). V kohorte 2 bola v porovnaní s kohortou 1 sledovaná [redacted] miera PFS.

Analýzy primárneho ukazovateľa odpovedí na liečbu (VGPR, resp. CR) z DCO 06/2022 [redacted] v kohorte 1 [redacted] s kompletnou odpoveďou (v oboch ramenách); v prípade kohorty 2 [redacted] s CR. VGPR dosiahlo v kohorte 1 [redacted] % pacientov v ramene ZANU a [redacted] % pacientov v ramene IBR a v kohorte 2 [redacted] % pacientov (ZANU).

Zmeny v kvalite života boli pozorované prostredníctvom dotazníkov EORTC-QLQ-C30 a EQ-5D-5L a vo väčšine z nich mal ZANU tendenciu zlepšenia zdravotného stavu, najmä u pacientov s VGPR ako v ramene IBR. Kanadská

HTA agentúra (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CADTH) však hodnotila prínos v HRQoL ako nejednoznačný, a teda bez rozdielu v oboch ramenách [40].

V hodnotení bezpečnosti (z DCO 10/2021) neboli identifikované žiadne nové symptómy; výskyt a druh AE pozorovaných počas liečby pacientov boli v súlade so známym bezpečnostným profilom BTKi. Celkovo bol ZANU spojený s relatívne mierne vyšším počtom AE ≥ 3 . stupňa (74,3 %) oproti IBR (72,4 %) a tiež SAE – 56,4 % v ramene ZANU oproti 50 % v ramene IBR. V ramene ZANU bol však v porovnaní s liečbou s IBR zaznamenaný aj nižší výskyt AE vedúcich k ukončeniu liečby, aj AE vedúcich k zníženiu dávky a aj AE vedúcich k úmrtiam. Pomer pacientov, u ktorých boli pozorované AE spojené s COVID-19, bol v oboch ramenách rovnaký. V ramene ZANU bol pozorovaný výrazne nižší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií, ako napr. fibrilácia predsiení, flutter alebo hypertenzia, o ktorých je známe, že sú častou príčinou ukončenia liečby s IBR. V ramene ZANU bola však u pacientov pozorovaná zvýšená (viac ako dvojnásobná) miera neutropénie, ktorej vzťah s liečivom ZANU podľa DR v súčasnosti nie je jasný.

V neposlednom rade sme identifikovali medzi inklúznymi kritériami štúdie ASPEN výkonnostný status podľa ECOG 0-2. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti ZANU v populácii s vyšším ECOG odporúčame zvážiť zaradenie medzi indikačné obmedzenie aj výkonnostný status podľa ECOG 0-2. Z toho dôvodu odporúčame upraviť indikáciu nasledovne:

„U 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. Liečba je hradená pre pacientov s výkonnostným statusom ECOG 0-2.

Preskripčné obmedzenie: HEM, ONK“

4.4.2 Validita klinických dát

V hodnotení validity sme vychádzali najmä z hodnotenia ZANU v predmetnej indikácii vypracovaným CADTH [40].

Interná validita

Klinickú štúdiu ASPEN považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu ZANU voči liečbe IBR v indikácii WM. Vzhľadom na to, že WM je ojedinelým ochorením, veľkosť celkovej vzorky pacientov považujeme za primeranú. Počet pacientov v jednotlivých podskupinách, menovite v podskupine predtým neliečených pacientov (18 v ramene IBR, 19 v ramene ZANU), ktorá bola súčasťou kohorty 1 a tiež počet pacientov v kohorte 2 (26), bol výrazne nižší v porovnaní s počtom pacientov s R/R priebehom ochorenia (81 v ramene IBR, 83 v ramene ZANU), a preto ich reprezentatívnosť predstavuje neistotu. Kohorta 2 bola nerandomizovaná, jednoramenná, porovnanie účinnosti ZANU s IBR v nej nebolo vykonané a prenositeľnosť výsledkov z kohorty 1 je spojená s neistotou. V kontexte demografie, charakteristiky pacientov a štádia ich ochorenia, bola štúdia ASPEN vo všeobecnosti dobre vyvážená.

Pretože štúdia ASPEN bola otvorenou štúdiou, prístup k údajom po pridelení liečby počas jej priebehu mohol spôsobiť nežiaduce riziko skreslenia v dôsledku napr. možnosti otázok medzi pacientmi ohľadom odlišného zaobchádzania alebo nesprávnou interpretáciou nezrelých, pribúdajúcich údajov. Vedomosť pacientov o ich pridelení liečby mohla tiež ovplyvniť niektoré ukazovatele bezpečnosti. Primárny ukazovateľ VGPR/CR bol hodnotený prostredníctvom IRC, čo znižuje riziko skreslenia súvisiaci s hodnotením výsledku. V ukazovateli PFS DR vo FER opisuje dáta hodnotené IRC, ale v dodaných podkladoch vo forme neverejných reportov z klinickej štúdie sú spomenuté dáta hodnotené klinickým skúšajúcim. Táto diskrepancia preto predstavuje neistotu, keďže výsledky nebolo NIHO schopné dostatočne overiť a porovnať.

Neistotu vzbudzuje fakt, že ukazovateľ mortality (OS) a HRQoL neboli súčasťou ani primárnych a ani sekundárnych ukazovateľov, čo obmedzuje interpretáciu ich výsledkov. Použité dotazníky neboli validované pre pacientov s WM, a preto neboli identifikované žiadne informácie ohľadne ich spoľahlivosti a tiež hranice (z angl. threshold), ktorá bola v štúdiu vyhodnotená ako „klinicky významná zmena“.

Externá validita

Externú validitu štúdie ASPEN považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Inklúzne kritériá štúdie ASPEN boli vo všeobecnosti odôvodnené a vhodne zvolené pre zvolenú populáciu pacientov. Klinickí experti sa však pre CADTH vyjadrili, že vyradenie niektorých skupín pacientov ako napr. s určitými ochoreniami CNS (konkrétne Bing Neelov syndróm – ojedinelý variant ochorenia WM, postihujúca aj CNS) by malo za následok vyradenie pacientov, ktorí by z terapie ZANU mohli benefitovať (minimálne aspoň v počiatočnom štádiu ochorenia). Vyradenie pacientov s Bing Neelovým syndrómom zo štúdie však môže byť považované za čiastočne opodstatnené, keďže podľa CADTH v čase začiatku štúdie ešte neexistovali komplexné postupy terapie Bing Neelovho syndrómu. V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií. Do štúdie boli napr. zahrnutí pacienti s ECOG 0-2, čo môže byť v rozpore so slovenskou praxou. Pacienti 1. línie v štúdií ASPEN boli definovaní ako „nevhodní na chemo-imunoterapiu“. Zhodnotenie, či túto podmienku spĺňajú, musel vykonať lekár na základe ich zdravotného stavu (najmä komorbidít a iných rizikových faktorov). Lekári boli povinní poskytnúť konkrétne dôkazy o „nevhodnosti“ týchto pacientov. Predpokladáme, že pre splnenie IO tomu bude musieť byť tak aj v slovenskom kontexte.

4.4.3 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v priebehu hodnotenia k žiadnym zásadným úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1 Zhrnutie nákladovej efektívnosti

ZANU pri požadovanej výške úhrady 5 423,57 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DR z dôvodu podobnej klinickej účinnosti zvolil pre porovnanie analýzu minimalizácie nákladov. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol ZANU inkrementálne náklady voči IBR vo výške ■ eur. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok ZANU voči IBR. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje ZANU rovnaké QALY ako IBR a inkrementálne náklady voči IBR vo výške ■ eur. Aby bol ZANU nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 423,57 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

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

Za základný scenár DR považujeme farmako-ekonomický model (FEM) dodaný DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 2. Procesné podrobnosti uvádzame nižšie:

- DR pôvodne dodal v žiadosti FEM v kvalite, ktorú sme nepovažovali za dostatočnú. Z toho dôvodu bol DR dňa 30.08.2023 vyzvaný na doplnenie žiadosti o podrobnejšiu verziu FEM, potrebnú pre adekvátne vyhodnotenie analýzy minimalizácie nákladov. DR aktualizovaný FEM dodal dňa 06.09.2023. V tomto bode procesu hodnotenia nastal reset lehoty na vydanie NIHO hodnotenia.
- DR bol prostredníctvom Výzvy na opravu č. 1 vyzvaný na aktualizovanie FER o informácie týkajúce sa podrobnejšieho FEM. DR na výzvu odpovedal dňa 22.11.2023.
- DR bol prostredníctvom Výzvy na opravu č. 2 vyzvaný na doplnenie KM dát do FEM a tiež na zapracovanie samostatného modelovania času do ukončenia liečby (z angl. Time-to-treatment deterioration; TTD) v oboch ramenách. DR na výzvu odpovedal dňa 12.01.2024.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR dodal FEM typu rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM) v zjednodušenej verzii, keďže zo strany DR bola dodaná analýza minimalizácie nákladov (z angl. cost minimization analysis, CMA). Model obsahuje 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Model predpokladá, že každý pacient môže byť počas života v ktoromkoľvek zo vzájomne sa vylučujúcich zdravotných stavov v závislosti od výskytu udalostí progresie a mortality. Zdravotný stav pred progresiou zahŕňa pacientov, ktorí nesprogreďovali na primárnej liečbe. Stav po

progresii odráža podiel pacientov, ktorí zaznamenali progresiu ochorenia a zostali nažive. Dĺžka jedného cyklu je 28 dní. Podobne ako v štúdiu ASPEN, aj v modeli je ZANU porovnávaný s komparátorom IBR. Presuny medzi stavmi sú dané OS a PFS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie ASPEN. Z podstaty CMA vyplýva, že porovnanie prínosu intervencie oproti komparátorom nie je vykonané, a keďže podľa DR štúdia ASPEN preukázala štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti, obom ramenám je pridelený identický prínos (podľa dát ramena IBR zo štúdie ASPEN). OS a PFS v modeli do výpočtov vstupujú iba v kontexte ukazovateľa času do ukončenia liečby (z angl. time to discontinuation, TTD), na základe ktorého sú odvodzované náklady (viac v častiach 5.2.4 a 5.2.6).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
- Predpoklad aplikácie CMA akceptujeme z dôvodu podobnej, štatisticky nesignifikantnej účinnosti ZANU v štúdiu ASPEN.
- V hodnotení NICE a CADTH predložil DR porovnanie s odlišnými komparátormi (kombináciou rôznych foriem chemoimunoterapeutík) a prostredníctvom odlišnej formy analýzy (analýza nákladovej efektívnosti; z angl. cost utility analysis, CUA). Súčasťou hodnotení v týchto zahraničných hodnoteniach boli dáta zo staršieho DCO.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek FEM predpokladá rovnaký vek ako vyplýval zo štúdie ASPEN, t.j. 69,5 roka. Časový horizont je nastavený na 30 rokov, čo predstavuje doživotné obdobie liečby. FEM pracuje s podielom mužov a žien vyplývajúcim zo štúdie ASPEN, t.j. 67 % mužov a 33 % žien. Vo FEM dodanom v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 DR zapracoval podiel 33 % žien správne, avšak vo FEM, ktorý dodal ako odpoveď na výzvu na opravu č. 2, bolo v nastaveniach zadaných 33 %, ale v nasledujúcich prepočtoch chybné vstupoval údaj 27 %. Priemerné BSA v modeli je 1,86 m² a použitá diskontná sadzba pre náklady je 5 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Opravili sme prepojenie podielu žien tak, aby do výpočtov vstupoval údaj 33 % (podľa štúdie ASPEN). Táto úprava nastavenia nemala vplyv na výšku inkrementálnych nákladov.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR vo FER tvrdí, že v modeli aplikuje výsledky mortality a morbidoty prevzaté zo štúdie ASPEN s mediánom sledovania 48,3 mesiaca. Tieto dáta pochádzajú z najnovšieho DCO 06/2022 a nie sú ešte verejne publikované, preto ich DR poskytol prostredníctvom neverejného reportu klinickej štúdie ASPEN. Report bol poskytnutý ako obchodné tajomstvo prostredníctvom Iných podaní cez portál kategorizácie.

Pre výsledky bezpečnosti sú však v modeli aplikované neaktuálne dáta (DR uvádza ako zdroj publikáciu Tam et al., 2018; 41). DR zahrnul všetky AE ≥ 3 . stupňa s viac ako 5 % podielom v štúdiu ASPEN (Tabuľka 13).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Keďže dáta aplikované v modeli nie sú posledné dostupné dáta bezpečnosti zo štúdie ASPEN, v modeli sme upravili vstupné hodnoty AE podľa publikácie Dimopoulos et al. (2023) z DCO 10/2021 [39]. AE ako infekcia a krvácanie, ktoré v spomínanej publikácii mali výskyt viac ako 5 %, v modeli neboli zahrnuté. Do modelu sme ich však spolu s ostatnými AE nepridali, čo považujeme za konzervatívny prístup, keďže v oboch prípadoch bol ich výskyt väčší v ramene s IBR. Táto úprava nastavenia mala za následok zvýšenie inkrementálnych nákladov o približne 0,2-tisíc eur.

Tabuľka 13: Zhrnutie AE aplikovanými vo FE modeli

AE (%)	Tam et al., 2018 [41]		Dimopoulos et al., 2023 [39]	
	ZANU	IBR	ZANU	IBR
Anémia	4,95 %	5,1 %	11,9 %	6,1 %
Hypertenzia	5,94 %	11,22 %	9,9 %	20,4 %
Neutropénia	15,84 %	8,16 %	23,8 %	10,2 %
Pneumónia	0,99 %	7,14 %	-	-
Trombocytopenia	5,94 %	3,06 %	10,9 %	6,1 %
Atriálna fibrilácia	-	-	2 %	8,2 %

Zdroj: [39,41]

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

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

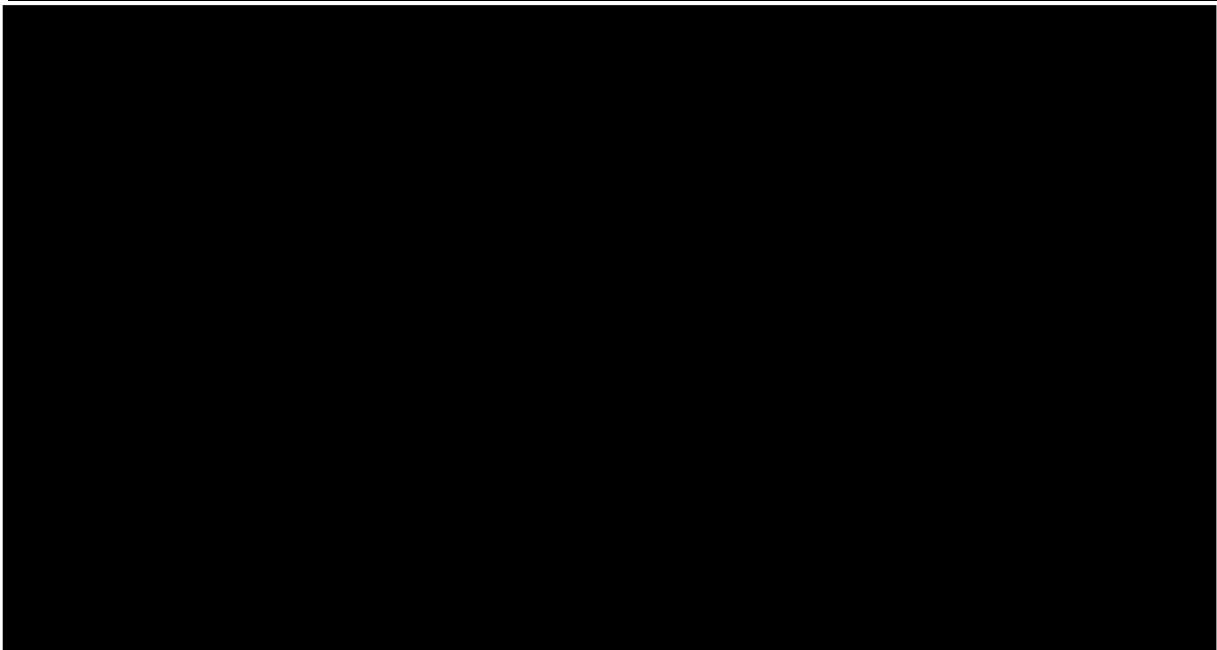
DR vo FEM odvodzuje prínos OS a PFS na základe KM dát zo štúdie ASPEN, pričom v modelovaní oboch ramien vychádzal z výsledkov ramena IBR v štúdiu ASPEN, t.j. z dôvodu CMA majú obe ramená v modeli identickú účinnosť, podľa ramena IBR. KM dáta sú podľa DR následne extrapolované prostredníctvom exponenciálnej funkcie (v oboch ramenách identicky). OS je v modeli limitované všeobecnou mortalitou cez mieru rizika (vyberá sa väčšia miera rizika medzi OS a všeobecnou mortalitou). PFS je limitované všeobecnou mortalitou rovnakým spôsobom ako OS a zároveň PFS nemôže byť väčšie ako OS. Výber exponenciálnej funkcie DR odôvodnil najnižšími hodnotami Akaikeho informačného kritéria (AIC) a Bayesianskeho informačného kritéria (BIC). V nasledujúcej tabuľke sú uvedené AIC/BIC hodnoty, ktoré DR dodal v odpovedi na Výzvu na opravu č. 2 (Tabuľka 14). DR v modeli aplikuje tabuľky úmrtnosti všeobecnej populácie z roku 2019. Obrázky nižšie znázorňujú výber funkcie pri modelovaní prínosu podľa DR (Obrázok 13, Obrázok 14).

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateľoch OS a PFS spoločne pre obe ramená

Funkcia	PFS		OS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	623 (1)	629 (1)	437 (1)	443 (1)
Weibull	624 (3)	634 (3)	439 (4)	449 (4)
Gompertz	624 (5)	634 (5)	439 (2)	449 (2)
Log-normálna	627 (6)	637 (6)	440 (6)	450 (6)
Log-logistická	624 (4)	634 (4)	439 (5)	449 (5)
Gamma	624 (2)	634 (2)	439 (3)	449 (3)

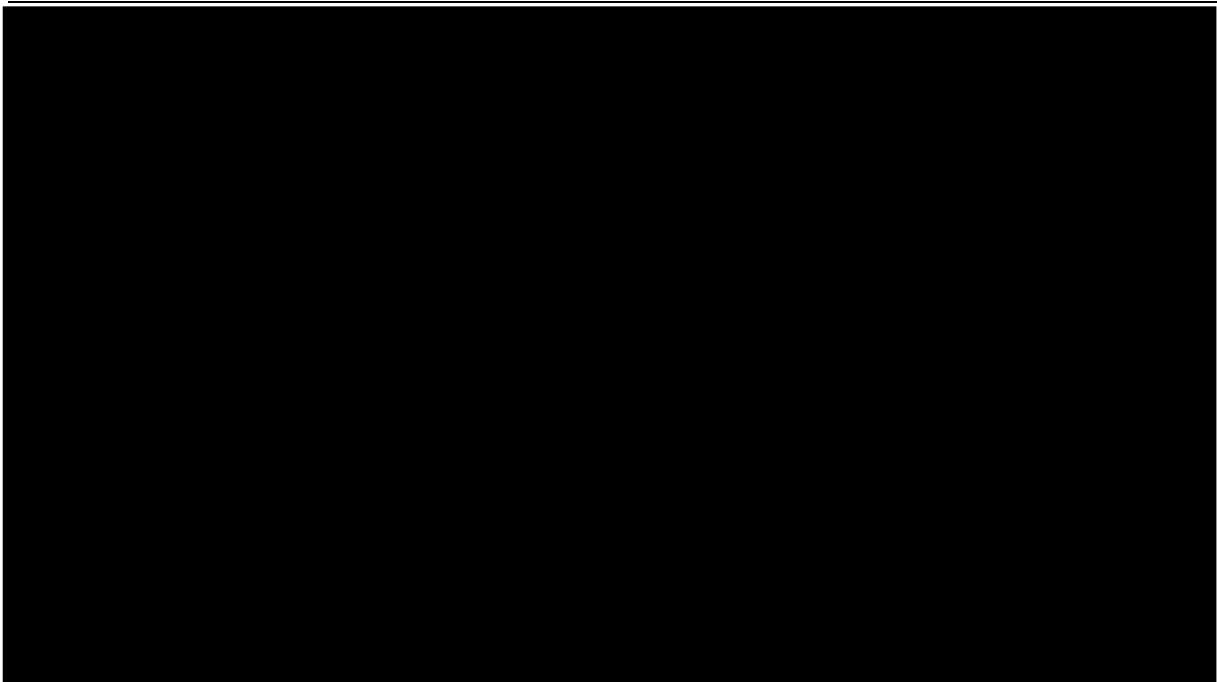
Zdroj: [27]

Obrázok 13: Modelovanie prínosu v ukazovateli OS a výber funkcie podľa DR



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

Obrázok 14: Modelovanie prínosu v ukazovateli PFS a výber funkcie podľa DR



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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Akceptujeme výber funkcie na základe vizuálneho fitu zvolenej funkcie s KM dátami ukazovateľov OS a PFS a tiež na základe AIC/BIC dát.
- Neakceptujeme zapracovaný spôsob limitácie PFS pomocou všeobecnej mortality. Limitácia všeobecnou mortalitou je už zahrnutá v OS, a preto sme ju z výpočtu PFS hodnôt odstránili. Táto úprava nemala vplyv na výšku inkrementálnych nákladov.

- Akceptujeme spôsob výpočtu OS.
- V modeli sme aktualizovali tabuľky úmrtnosti za najnovšie dostupné, t.j. z roku 2022. Táto úprava mala za následok zanedbateľné zvýšenie inkrementálnych nákladov.

Celkové prežívanie

Z dôvodu CMA v predložennom modeli celkové prežívanie podrobnejšie nehodnotíme.

Prežívanie bez progresie

Z dôvodu CMA v predložennom modeli prežívanie bez progresie podrobnejšie nehodnotíme.

Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

Z dôvodu CMA v predložennom modeli vyrchanie prínosu podrobnejšie nehodnotíme.

5.2.5 Údaje o kvalite života

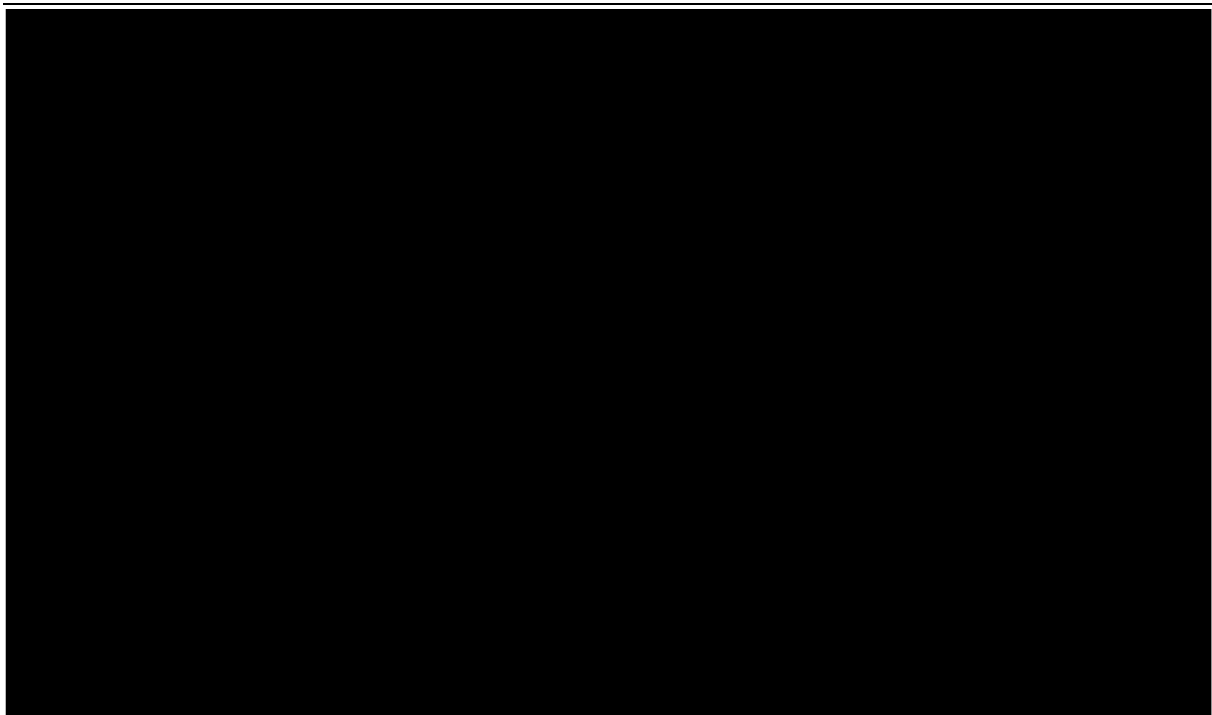
Z dôvodu CMA v predložennom modeli kvalitu života podrobnejšie nehodnotíme.

5.2.6 Náklady

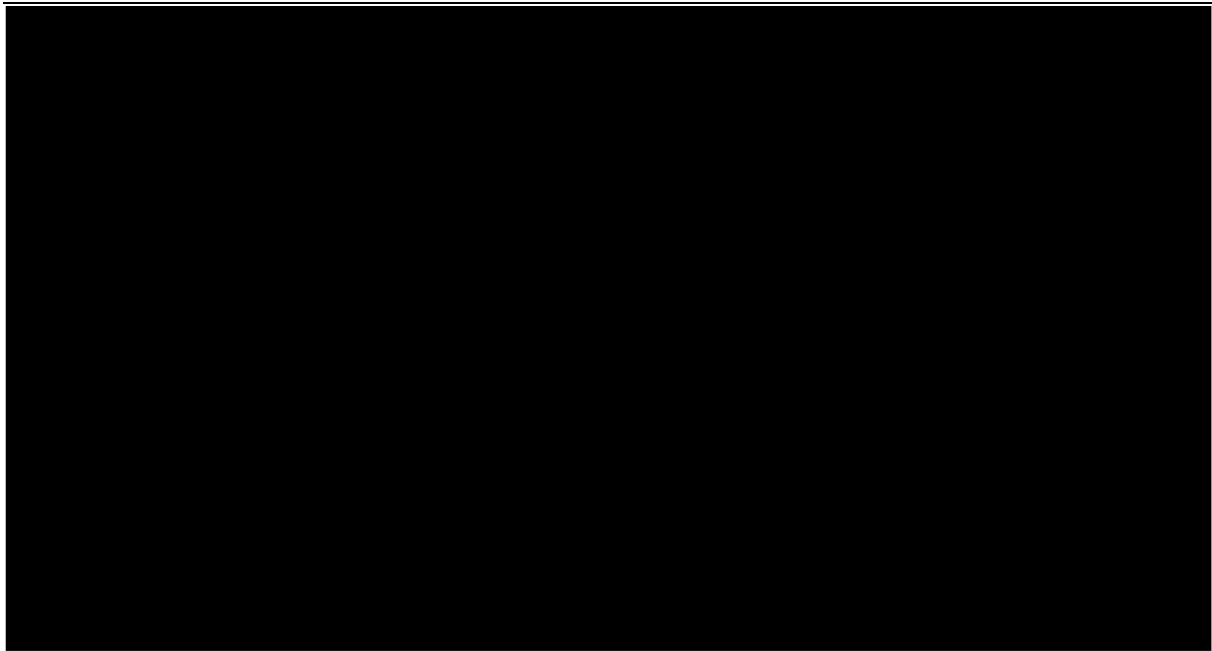
Čas do ukončenia liečby (TTD)

K modelovaniu TTD boli použité dáta zo štúdie ASPEN. DR predpokladá z dôvodu CMA v oboch ramenách rovnaký TTD. KM dáta zo štúdie extrapoluje pomocou exponenciálnej funkcie (pre obe ramená identicky, podľa IBR). Exponenciálnu funkciu zvolil DR z dôvodu použitia rovnakej funkcie ako pri PFS a napriek 3. najvyšším hodnotám AIC, dosahovala táto funkcia najnižšie hodnoty BIC (Tabuľka 14, Obrázok 15). TTD je v scenári DR limitované všeobecnou mortalitou cez mieru rizika (rovnakým spôsobom ako OS), zároveň TTD nemôže byť väčšie ako OS.

Obrázok 15: Modelovanie ukazovateľa TTD a výber funkcie podľa DR

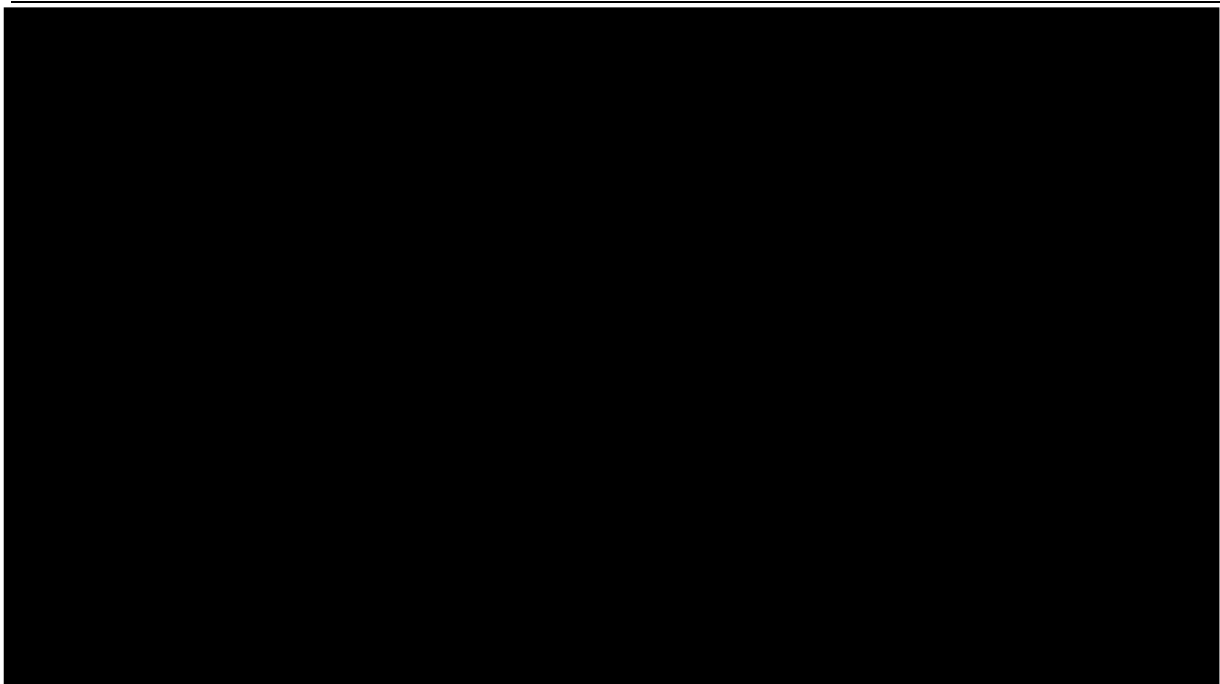


Obrázok 16: Výber funkcie ukazovateľa TTD podľa NIHO (rameno IBR)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 17: Výber funkcie ukazovateľa TTD podľa NIHO (rameno ZANU)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

Jednotkové náklady na lieky

V odpovedi k Výzve na opravu č. 1 DR upravil úhradu ZANU v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekárni, vychádzajúcej z Európskej referenčnej ceny, na výšku 5 423,57 eur za balenie. DR použil náklady na balenie IBR podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 07/2023, t.j. vo výške 5 739,07 eur za 420 mg balenie. Po aktualizovaní modelu z dôvodu Výzvy na opravu č. 1 úhradu IBR upravil na 5 717,87 eur za balenie, podľa ZKL

z 11/2023 [42]. DR aplikuje v modeli relatívnu intenzitu dávkovú (z angl. relative dose intensity, RDI) pre ZANU vo výške 97,6 % a IBR vo výške 98,2 %, obe vyplývajúce zo štúdie ASPEN.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Zistili sme nižšiu úhradu balenia lieku Imbruvica podľa zmluvy o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA). Neverejná výška úhrady za balenie lieku Imbruvica 420 mg je [redacted] eur, ktorú sme zapracovali do modelu. [redacted].
 . Táto úprava mala za následok zvýšenie inkrementálnych nákladov o približne [redacted] -tisíc eur.

Náklady na následnú liečbu

DR použil náklady na lieky následnej liečby zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL), pri niektorých vychádzal aj zo zoznamu liekov hradených nad rámec ZKL a zo zoznamu liekov s úradne určenou cenou. Vo výpočte nákladov na následnú liečbu DR použil pri i.v. liekoch úhradu, ktorá vyplýva z priemernej dávky priamo z patientskych dát zo štúdie ASPEN. Táto suma sa uplatnila jednorazovo pre práve sprogredovaných pacientov v každom cykle.

Podiel pacientov, ktorí absolvovali následnú liečbu, DR odhadol v oboch ramenách na 87 % z práve sprogredovaných pacientov. Z nich 48 % absolvovalo následnú liečbu kombináciou bendamustín + rituximab (BR) a 52 % kombináciou dexametazón + rituximab + cyklofosamid (DRC). DR predpokladá 2 línie následnej liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Jednotkové náklady relevantné pre FEM sme porovnali s údajmi v ZKL k 03/2024 [43], zoznamom liekov hradených nad rámec ZKL a liekov s úradne určenou cenou. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečbe rituximab. Cena balenia lieku Ruxience 100 mg infúzny koncentrát, con inf 1x10 ml / 100 mg (liek.inj.skl.) je podľa ZKL 109,89 eur s DPH, ktorú sme v modeli aplikovali. NIHO pri výpočte nákladov štandardne pracuje aj s informáciami o úhradách na základe centrálnych nákupov, ale keďže v tomto prípade by úprava nemala za následok žiadnu zmenu v inkrementálnych nákladoch (následná liečba sa aplikuje v oboch ramenách identicky), aplikovali sme úhradu za balenie podľa ZKL.
 - V súvislosti s aplikovaním inej veľkosti balenia (100 mg) ako DR (500 mg) sme upravili aj rozdelenie dávky liečiva Rituximab vo výpočtoch následnej liečby na háрку *Cost calcs*. Od veľkostí dávok sa odvíja aj rozdelenie BSA pacientov a následne výpočet priemernej úhrady za balenie liečiva Rituximab.
- Pri aplikovaní času na následnej liečbe je použitá nižšia hodnota z dĺžky liečby podľa SPC a z priemerného času na následnej liečbe v štúdi ASPEN. Vo výpočte času podľa štúdie ASPEN však evidujeme vo vzorci chybu - pri odčítaní času do začiatku liečby (z angl. time to initiate treatment; TTID) od času do konca liečby (z angl. time to end treatment; TTED) absentujú zátvorky. Po pridaní zátvoriek sa čas na následnej liečbe podľa štúdie ASPEN znížil zo 153,2 cyklu na 46 cyklov. Zároveň však evidujeme, že táto úprava nemá vplyv na výsledok, keďže ako je uvedené vyššie, v nákladoch sa aplikuje menšia hodnota z dĺžky liečby podľa SPC (12 cyklov) alebo času na liečbe vyplývajúceho zo štúdie ASPEN (46 cyklov).
- DR v modeli počítá pacientov, ktorí sprogredovali za 1 cyklus, prostredníctvom rozdielu pacientov bez progresie v dvoch po sebe nasledujúcich cykloch. Táto hodnota však obsahuje aj pacientov, ktorí po progresii zomreli, čo považujeme za limitáciu PSM modelu. Túto limitáciu sme neboli schopní odstrániť a úpravu do modelu zapracovať, avšak keďže by sa aplikovala v oboch ramenách, nemala by žiadny dopad na inkrementálne náklady. Spôsob výpočtu pacientov vhodných pre následnú liečbu podľa DR preto považujeme za konzervatívny scenár a akceptujeme ho.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR pre určenie jednotkových nákladov na nežiaduce udalosti a manažment liečby použil databázu jednotkových nákladov MZ, pri nákladoch súvisiacich s terminálnou liečbou použil údaj z hodnotenia liečiva venetoklax (ID konania 22011) v indikácii CLL.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili tak, aby boli do výpočtov ceny ZANU a IBR zahrnuté aj diskontované náklady na polovicu liekového balenia za ZANU a IBR, keďže predpokladáme, že v reálnej klinickej praxi, keď dôjde k ukončeniu liečby z ľubovoľného dôvodu, pacientovi ostane časť balenia, na ktorú už VZP vynaložilo náklady. Táto úprava mala za následok zníženie inkrementálnych nákladov o približne 0,2-tisíc eur.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil v žiadosti veľmi skrátenu verziu modelu, ktorá pozostávala prevažne zo sumárnych výsledkov analýzy, bez akýchkoľvek procesov výpočtov nákladov a prínosov. DR bol preto dňa 30.08.2023 vyzvaný na doplnenie žiadosti o model spĺňajúci požiadavky dôkazu nákladovej efektívnosti. V odpovedi na výzvu dňa 06.09.2023 dodal DR ekonomický model PSM, ktorý bol upravený na typ CMA. Pri zmenách v modeli dochádzalo k prepočtu do 2-3 sekúnd.

Model obsahoval vo veľkom množstve vzorcov pod podmienkou „IF“ český výraz „*Není k dispozici*“. Z toho dôvodu pri nastavení softwaru Excel iného jazyka (napr. angličtina alebo slovenčina) vôbec neprepočítaval veľké množstvo výpočtov a označoval ich ako „N/A“. Z dôvodu CMA to malo v najväčšej miere vplyv na sumárne výpočty nákladov za následnú liečbu, ale čiastkovo na veľké množstvo buniek v hárku „*Patient distribution*“, napr. v bunkách O18:R18 alebo T18:AH18. Upozorňujeme, že overovanie modelu so vzorcami, ktoré obsahujú určité časti v inom jazyku ako angličtina (prípadne inom, podľa toho, aký jazyk je v modeli všeobecne používaný), vedie k časovo náročnému overovaniu a hľadaniu dôvodu problému. V prípade, že sa v modeli nachádzajú slovné výrazy v podobne vysokom rozsahu, výrazne odporúčame explicitne to uviesť na úvodnom hárku alebo vo FER. Vo finálnom nastavení modelu podľa nastavenia NIHO nechávame vo vzorcoch výrazy v anglickom jazyku.

5.3 Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný model s CMA dodaný na základe Výzvy na opravu č. 2 dňa 12.01.2024. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). **ZANU v základnom scenári spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti s inkrementálnymi nákladmi ZANU voči IBR vo výške ■■■ eur.**

Tabuľka 16: Výsledky FEM podľa scenára DR

Náklady		ZANU	IBR
Primárna liečba	Lieky	xxx	xxx
	AE	xxx	xxx
	Spolu	xxx	xxx
Manažment liečby		xxx	xxx
Následná liečba		xxx	xxx
Terminálna liečba		xxx	xxx
Celkové náklady		xxx	xxx
Inkrementálne náklady			

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára DR ukazuje, že ZANU v porovnaní s IBR spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme však viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model tak, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov, ktoré sme detailne popísali v časti 5.2):

- Bol upravený prepočet podielu žien v modeli na základe štúdie ASPEN na 33 %;
- Podiely AE v modeli boli aktualizované podľa najnovších dostupných dát z publikácie Dimopoulos et al. (2023) [39];
- Bol upravený predpoklad limitácie PFS odstránením limitácie všeobecnou mortalitou, keďže je zahrnutá už v OS;
- Tabuľky úmrtnosti všeobecnej populácie boli aktualizované pre rok 2022;
- Modelovanie TTD bolo upravené z identického na spojené pre obe ramená;
- Zmena funkcie pri modelovaní TTD z exponenciálnej na gama;
- Bola upravená limitácia TTD pomocou miery rizika PFS;
- Úhrada IBR bola upravená podľa MEA lieku Imbruvica v indikácii WM;
- Úhrada rituximabu bola upravená podľa aktuálneho ZKL (03/2024) [43] a zároveň z dôvodu použitia inej veľkosti balenia bolo upravené rozdelenie dávok liečiva pri výpočte následnej liečby liečivom rituximab;
- Výpočet dĺžky následnej liečby bol upravený na vierohodnejší;
- Boli zahrnuté náklady na polovicu balenia ZANU a IBR.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, ZANU s navrhovanou úhradou v porovnaní s IBR nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti. ZANU dosahuje inkrementálne náklady voči IBR vo výške ■■■ eur (Tabuľka 17).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Brukinsa v indikácii WM maximálne ■■■■ eur, čo znamená zľavu oproti navrhovanej úhrade vo výške ■■■ %.

Tabuľka 17: Výsledky FEM podľa nastavenia NIHO

Náklady		ZANU	IBR
Primárna liečba	Lieky		
	AE		
	Spolu		
Manažment liečby			
Následná liečba			
Terminálna liečba			
Celkové náklady			
Inkrementálne náklady			

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

5.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá 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 hodnotíme ako nízku. Neistota vyplýva najmä z dôvodu aplikovania spojeného modelovania TTD namiesto samostatného modelovania TTD. Takýto výber nastavenia môže mať neistý dopad na výsledok modelovania. Kvôli podobnému princípu fungovania oboch liečiv však neočakávame výrazné rozdiely v TTD. Okrem toho nevidujeme dodatočné riziká, ktoré by mali za následok, že by pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1 Zhrnutie o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Brukinsu 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 spočíva najmä v odhade počtu pacientov.

6.2 Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR dodal upravený model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) na základe Výzvy na opravu č. 2, ktorej predmetom bolo zapracovanie TTD v oboch ramenách samostatne. Nižšie preto hodnotíme aktualizovaný model BIA. Predpoklady diskutujeme nižšie:

- DR predpokladá rovnomerný postupný prírastok pacientov s WM v jednotlivých rokoch, so začiatkom v 02/2024
 - Kvôli novej porovnateľnosti scenáru DR s nastavením NIHO sme v základnom scenári DR upravili uvedenie lieku na trh na 07/2024, rovnako ako v prípade predpokladu v nastavení NIHO (viac v časti 6.3.1);
- Odhadovaný počet pacientov začínajúcich liečbu DR prevzal z odhadu vykonaného v prebehnutom konaní lieku Imbruvica (ID: 22613) zo dňa 30.09.2021. DR lieku Imbruvica nebol schopný identifikovať poradie línie pacientov z reálnej klinickej praxe (predovšetkým kvôli dlhšiemu prežívaniu pacientov v predmetnej indikácii, ich veľmi nízkemu počtu a liečbe obmedzenej počtom cyklov pri chemoimunoterapii). DR lieku Imbruvicu odhadol počet pacientov analýzou anonymizovaných dát pacientov, ktorí boli na liečbe v roku 2018 (v roku 2018 začali alebo pokračovali na liečbe z predošlých rokov). Identifikoval 40 pacientov v akejkoľvek línii. Z nich 25 pacientov liečbu v roku 2018 začalo. DR lieku Imbruvicu predpokladal, že liečbu s IBR začali pacienti po relapse, ktorých podiel odhadol na 60 %. V podkladoch pre hodnotenie bolo preto odhadom identifikovaných 15-16 pacientov ročne vhodných na začatie liečby (Tabuľka 19);
- DR predpokladá na trhu zdieľanie ZANU s IBR v pomere 50:50;
- DR používa vo väčšine modelu prepočet na 28 dňové cykly;
- Miera udržania sa na liečbe je podľa krivky zotrvania na liečbe pozorovanej v štúdiu ASPEN;
- Jednotkové náklady na lieky vychádzajú v prípade ZANU z navrhovanej úhrady DR na základe maximálnej ceny vo verejnej lekární (súčasťou odpovede výzvy na opravu č. 1 - 5 423,57 eur za balenie) a v prípade IBR zo ZKL 11/2023, kde je uvádzaná cena za balenie vo výške 5 717,87 eur [42];
- DR zahŕňa v BIA aj náklady za AE (podľa dát výskytu v ASPEN použitých v modeli, t.j. Tam et al. (2018) [41] a nákladov z databázy jednotkových nákladov MZ);
- V BIA je aplikovaná rovnaká RDI ako v CMA;
- DR v odpovedi na Výzvu na opravu č. 2 aktualizoval TTD komparátora podľa výsledkov najnovších KM dát štúdie ASPEN z DCO 06/2022;
- DR v BIA aplikuje modelovanie TTD pre obe ramená identicky (podľa TTD komparátora) rovnako ako vo FEM.

Tabuľka 19: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu s BTKi	8	16	16	16	16
ZANU	4	8	8	8	8
IBR	4	8	8	8	8

*6 mesiacov

Zdroj: [27]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 20, Tabuľka 21). Záporný čistý dopad značí úsporu oproti nahrádzanej liečbe.

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

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	4	8	8	8	8
Počet pacientov na liečbe ZANU ku koncu roka	■	■	■	■	■
1. Náklady na liek ZANU pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
2. Náklady na AE v rámci ZANU	■	■	■	■	■
3. Náklady na liek IBR	■	■	■	■	■
4. Náklady na AE v rámci IBR	■	■	■	■	■
Čistý dopad ZANU pri požadovanej úhrade ((1+2) - (3+4))	■	■	■	■	■

*6 mesiacov

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

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

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	8	8	8
Počet pacientov na liečbe ku koncu obdobia	■	■	■
1. Náklady na liek ZANU pri požadovanej úhrade	■	■	■
2. Náklady na AE v rámci ZANU	■	■	■
3. Náklady na liek IBR	■	■	■
4. Náklady na AE v rámci IBR	■	■	■
Čistý dopad ZANU pri požadovanej úhrade ((1+2) - (3+4))	■	■	■

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

6.3 Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady DR o počte novodiagnostikovaných pacientov s WM, odborníčka A vo vyjadrení konštatovala predpokladaný počet pacientov podobne. Akceptujeme predpoklady DR aj o počte aplikácie pacientov na liečbe zo štúdie ASPEN. Penetráciu trhu (50:50) akceptujeme s určitou neistotou. Na základe vyjadrenia odborníčov A aj B usudzujeme, že nie je vylúčené, že ZANU môže byť v praxi používanější ako IBR kvôli nižšiemu výskytu kardiovaskulárných nežiaducich udalostí.

Celkové nastavenie BIA však **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpoklad uvedenia ZANU do ZKL k 02/2024 sa ukázal byť nerealistický vzhľadom na priebeh procesu kategorizácie. Dátum sme upravili na 07/2024 (resp. počet mesiacov v roku 2024 na 6 mesiacov);
- DR prevzal zo štúdie ASPEN dáta o pacientoch na liečbe, ktoré sú udávané po 28 dňových cykloch, a následne aplikuje v modeli prepočty na mesačné cykly. Model sme upravili tak, aby boli v procese výpočtov všade prítomné 28 dňové cykly;
- V súlade s DR prístupom, v modeli neuvažujeme o pacientoch, ktorí by už v čase kategorizácie spĺňali kritériá pre začiatok liečby ZANU a túto liečbu by postupne začali (tzv. prevalentní pacienti vhodní na liečbu). Je z dôvodu predpokladu, že už existujúci pacienti začali porovnateľnú liečbu IBR a tak isto predpokladáme, že pacienti s už nastavenou liečbou IBR na nej zostanú aj naďalej.
- Úhrada IBR sme upravili podľa MEA, podobne ako v CMA (podkapitola 5.2.6, časť *Jednotkové náklady na lieky*), na hodnotu ■ eur za balenie.
- V nastavení podľa NIHO nepočítame s inými nákladmi ako na intervenciu, resp. komparátora. Náklady na AE preto neboli v sumárnych výpočtoch brané do úvahy;
- V sumárnej tabuľke dopadu rozpočítaného na obdobia uprednostňujeme rozdelenie na 0-12, 13-24, 25-36 mesiacov a nie 0-12, 0-24 a 0-36 mesačné obdobia, ako použil DR;
- Keďže súčasťou Výzvy na opravu č. 2 bolo zahrnutie separátnych kriviek TTD pre obe ramená, DR umožnil v odpovedi na Výzvu na opravu č. 2 rozdielne TTD aj v BIA. Nastavenie rôznych kriviek TTD akceptujeme, pretože ho považujeme za adekvátnejšie, podobne ako vo FEM (viac v podkapitole 5.2.6, časť *Čas do ukončenia liečby (TTD)*).

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 Brukinsu v indikácii WM v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur (■). Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa NIHO sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 22, Tabuľka 23).



Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	4	8	8	8	8
Počet pacientov na liečbe ZANU ku koncu roka	■	■	■	■	■
Počet pacientov na liečbe IBR ku koncu roka	■	■	■	■	■
Náklady na liek ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)	■	■	■	■	■
Náklady na liek ZANU pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■
Náklady na liek IBR (■ eur)	■	■	■	■	■
Čistý dopad ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)	■	■	■	■	■
Čistý dopad ZANU pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)	■	■	■	■	■

*6 mesiacov

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

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	8	8	8
Počet pacientov na liečbe ZANU ku koncu obdobia			
Počet pacientov na liečbe IBR ku koncu obdobia			
Náklady na liek ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)			
Náklady na liek ZANU pri NIHO nákladovo-efektívnej úhrade (■ eur)			
Náklady na liek IBR (■ eur)			
Čistý dopad ZANU pri požadovanej úhrade (5 423,57 eur)			
Čistý dopad ZANU pri NIHO 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, akalabrutinibu a venetoklax. IO ZANU nekorešponduje s IO IBR, u ktorého sú konkretizované špecializované centrá, v ktorých sa daná liečba môže indikovať. Keďže DR v návrhu IO ZANU neuvádza žiadne špecializované centrá, na ktoré by mala byť liečba ZANU viazaná, odporúčame zvážiť zachovanie indikačných centier a zosúladienie indikačných obmedzení BTKi (IBR a ZANU). Nastavenie liečby v špecializovaných centrách s trénovaným personálom, disponujúcim odbornými znalosťami a bohatšími klinickými skúsenosťami, odporúčajú aj odborníčky A aj B.

7.2 Etická analýza

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

Klinické dáta štúdie ASPEN preukazujú podobnú účinnosť ZANU v porovnaní s komparátorom IBR. Z tohto dôvodu majú pacienti, resp. lekári viac možností, ktorú liečbu zvoliť, napr. z pohľadu kontraindikácii pre bezpečnostný profil. Zo štúdie ASPEN vyplýva, že liečba ZANU je, v porovnaní s IBR, spojená s nižším výskytom AE vedúcim k ukončeniu liečby a tiež AE kardiovaskulárneho charakteru. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie ZANU. V štúdií ASPEN sme však identifikovali medzi inklúznymi kritériami výkonnostný status pacientov podľa ECOG 0-2, z čoho vyplýva nedostatok dôkazu klinického prínosu u pacientov s vyšším stupňom ECOG. Z toho dôvodu odporúčame zaradenie podmienky ECOG 0-2 do IO ZANU.

7.2.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníčka B sa vyjadrila, že keďže je skupina pacientov s WM veľmi rôznorodá, lekári musia 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) a je nevyhnutné realizovať tzv. personalizovanú medicínu. Na to je potrebné dostatočne široké spektrum účinných a bezpečných liekov, aby mohla byť každému pacientovi vybraná liečba na mieru. Hodnotené liečivo môže prispieť k tomuto zámeru.

7.2.3 Rovnosť (F0012, H0012) [37]

Keďže je liečba ZANU podávaná p.o., problém s dochádzaním v kontexte administrácie liečiva nepredpokladáme.

7.3 Organizačné aspekty

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

Podľa odborníčky A bola preskripcia cielej liečby (ibrutinib, venetoklax) viazaná na centrá v indikačných obmedzeniach. Nie všetky pracoviská v indikačných obmedzeniach sa však kryjú s centrami v SR. Niektorí pacienti boli nastavení a liečení v spolupráci centrami a rajónnymi pracoviskami. Z takéhoto nastavenia procesov vyplývajú podľa odborníčky A problémy, keďže registrujú významné rozdiely podľa skúseností lekára a aj podľa tímu, v ktorom pracuje. Preto je podľa nej všeobecne vhodnejšie pacientov centralizovať. Optimálne dávkovanie a toxicita sú kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov je manažment toxicity niekedy problémom – dochádza k predávkovaniu alebo poddávkovaniu. Zdravotné poisťovne podľa vyjadrenia odborníčky A neschvalujú liečivo na 6 mesiacov, čo vytvára zbytočnú administratívnu záťaž na lekárov, zbytočné odbery, finančný tlak na pacienta a nemocnice, komunikačný tlak, rezultujúci do veľkého množstva pacientov na ambulanciách.

Podľa odborníčky B indikuje lieky zo skupiny BTKi (ibrutinib, akalabrutinib) 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 ambulantom spôsobom.

Klinická odborníčka A poukázala na významný problém, ktorý predstavuje podmienka zdravotných poisťovní predpisovať liečivo 1x mesačne, čo vytvára tlak na zbytočné kontroly na ambulanciách a odbery, finančný a komunikačný tlak na pacienta, spôsobuje veľký počet pacientov na ambulanciách a vytvára administratívnu záťaž na lekárov. Odborníčka B však v odpovedi na otázku prostredníctvom elektronickej komunikácie uviedla, že napriek tomu, že liečivo IBR aj akalabrutinib je možné predpisovať na 1 mesiac liečby (a schvaľované sú na 3 mesiace), pacienti musia, minimálne v ranom štádiu liečby, chodiť k lekárovi na pravidelné kontroly (každý mesiac), aby sa sledovala možná toxicita a aby sa jej predišlo.

7.3.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR v návrhu IO ZANU neuvádza žiadne špecializované centrá, na ktoré by mala byť liečba ZANU viazaná. Absencia centier však nie je v súlade s praxou IBR, ktorého IO konkretizuje centrá, v ktorých sa daná liečba môže indikovať.

V čase hodnotenia žiadosti (12/2023) obsahovalo IO IBR podmienku indikácie liečby v nasledovných špecializovaných pracoviskách: v Národnom onkologickom ústave, Bratislava; Onkologickom ústave sv. Alžbety s.r.o., Bratislava; Klinike hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB (Nemocnica sv. Cyrila a Metoda); Východoslovenskom onkologickom ústave, a.s., Košice; Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura, Košice; Hematologickým oddelením Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica; Klinike hematológie a transfúziológie, Univerzitetnej Nemocnice Martin; v hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra; Oddelení klinickej hematológie, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov.

V rámci žiadosti IBR (ID konania 27156, 27157) v indikácii CLL, DR navrhoval zrušenie indikačných centier, keďže IO iného kategorizovaného liečiva na báze BTKi – akalabrutinibu – špecializované centrá nekonkretizuje. Z toho dôvodu evidujeme nesúlad v IO jednotlivých BTKi v kontexte definovania špecializovaných pracovísk, v ktorých by mali byť BTKi predpisované. MZ SR v tomto konaní rozhodlo na základe odporúčania kategorizačnej komisie o ponechaní špecializovaných pracovísk v IO IBR. V súlade s týmto rozhodnutím navrhujeme doplnenie pracovísk aj do IO ZANU a zosúladienie IO pre ZANU, IBR, venetoklax a akalabrutinib.

Odborníčka A vo svojom vyjadrení konkretizovala, že by liečba mala byť nastavená v hematologických centrách s trénovaným personálom na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou, pričom vo svojej odpovedi uvádza: Klinika hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitetnej Nemocnice Bratislava, Klinika onkohematológie v Národnom onkologickom ústave, Klinika hematológie a transfúziológie Jesseniovej Lekárskej Fakulty Univerzity Komenského a Univerzitetnej nemocnice Martin, Hematoonkologické oddelenie Fakultnej nemocnice v Banskej Bystrici, Hematoonkologické oddelenie Fakultnej nemocnice v Prešove, Klinika hematológie a onkológie Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach. Nastavený pacient môže prejsť do starostlivosti v rajóne.

Odborníčka B sa vyjadrila, že 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. Ďalej tvrdí, že by mali liečivo predpisovať atestovaní lekári z odboru hematológia v centrách, ktoré sú definované aj pri iných BTKi.

7.4 Sociálno-pacientske aspekty

7.4.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017) [37]

Pacienti sa v hodnotení NICE vyjadrili, že očakávajú výrazné zlepšenie priebehu liečby v porovnaní so súčasnou praxou, najmä v porovnaní s chemoimunoterapiou, ktorá so sebou nesie výrazné nežiaduce účinky. Na Slovensku je však kategorizovaná liečba IBR, u ktorého nie sú registrované nežiaduce účinky až tak agresívneho charakteru.

7.4.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Z vyjadrení odborníčky A vyplýva, že v súčasnosti existujú pacienti, ktorí môžu mať problém dochádzať do špecializovaných centier, či už z dôvodu spomínaných rozdielov v diagnostických postupoch ochorenia medzi centrami a rajónnymi ambulanciami, alebo aj v kontexte súčasných druhov liečob, ktoré sú podávané intravenózne (chemoimunoterapia).

Z vyjadrení vyplýva, že medzi časti Slovenska s potenciálne obmedzenou dostupnosťou k špecializovanej zdravotnej starostlivosti patria napr. oblasť Stredného Považia, Horná a Dolná Nitra, Horný a Dolný Zemplín, Novohradská oblasť alebo Gemer.

7.4.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016) [37]

V porovnaní s IBR však neregistrujeme výrazné rozdiely vo vplyve na každodenný život, keďže obe liečivá majú rovnaký spôsob podania a podobnú účinnosť.

7.4.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky lieku. Ďalej je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepši a skvalitní život; ako dlho bude nutné liečivo užívať a aké sú mílniky a ciele liečby. Z horeuvedeného vyjadrenia odborníčky A tiež vyplýva nesúlad v nastavení liečby, keďže niekedy je nutná spolupráca s rajónnymi pracoviskami, kde sú registrované signifikantné rozdiely podľa skúseností lekára a aj podľa tímu, v ktorom pracuje. Informácie od rôznych pracovísk/pracovníkov teda môžu predstavovať komunikačnú výzvu.

7.4.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [23]

ZANU sa podáva dospelým pacientom. Na základe nálezov u zvierat môže ZANU pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu, preto ženy nesmú otehotnieť počas jeho užívania a tiež 1 mesiac po skončení užívania. Taktiež je preukázaný nežiaduci účinok vo forme zvýšeného rizika infekcií a možných kardiovaskulárnych ochorení, ako napr. flutter, alebo fibrilácia predsiení, preto je nutné pacientov sledovať a náležite liečiť. U pacientov liečených so ZANU v monoterapii sa vyskytli ďalšie primárne malignity vrátane karcinómov iných ako karcinómy kože. Najčastejšou ďalšou primárnou malignitou bol karcinóm kože (bazocelulárny karcinóm a spinocelulárny karcinóm kože). Pacienti by mali byť poučení, aby používali ochranu pred slnečným žiarením.

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.
Autor: Mgr. Viktor Varga, PhD.
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.
MUDr. Matej Palenčár

Podpora

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

Pacientske organizácie: WMUK (z hodnotenia NICE)
Lymphoma Action (z hodnotenia NICE)

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

Varga V., Seliga L., Tomek F., Palencar M., Kozak D.: Liečivo zanubrutinib (Brukinsa) na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 53C; 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 značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci 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] Kastritis E et al. ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50. doi: 10.1093/annonc/mdy146.
- [2] Swerdlow Shet al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] CancerCenter; Non-Hodgkin lymphoma types. Použité dňa 29.9.2023; <https://www.cancercenter.com/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/types>
- [4] American Cancer Society; Survival Rates for Waldenstrom Macroglobulinemia. Použité dňa 2.10.2023. <https://www.cancer.org/cancer/types/waldenstrom-macroglobulinemia/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- [5] Kyle RA et al. Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jun;93(6):739-746. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.011
- [6] American Cancer Society; What Are the Risk Factors for Waldenstrom Macroglobulinemia? Použité dňa 2.10.2023. <https://www.cancer.org/cancer/types/waldenstrom-macroglobulinemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [7] Sandecká V et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). *Klin Onkol* 2018; 31(4): 270-276.
- [8] Paludo J et al. Waldenström macroglobulinemia: biology, genetics, and therapy. *Blood Lymphat Cancer*. 2016 Jul 26;6:49-58. doi: 10.2147/BLCTT.S84157
- [9] Wang W et al. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):6-14. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.009.
- [10] Maqbool MG et al. A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenström macroglobulinaemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Diseases Registry and the Australasian Association of Clinical Biochemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Pathology*. 2020 Feb;52(2):167-178. doi: 10.1016/j.pathol.2019.11.002.
- [11] Solen; Tóthová E. Makroglobulinémia – epidemiológia, etiopatogenéza, diagnostika a terapia. *Onkológia (Bratisl.)*, 2008, roč. 3 (5): 301–304
- [12] MZ SR; Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>. Použité dňa 17.10.2023.
- [13] Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Hunter ZR, Xu L, Yang G, Ghobrial IM, Treon SP, Castillo JJ. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017 Jun;177(5):717-725. doi: 10.1111/bjh.14743.
- [14] Morel P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4163-70. doi: 10.1182/blood-2008-08-174961.
- [15] Fresa A et al. Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Oct 30;10(21):5104. doi: 10.3390/jcm10215104.
- [16] Česká skupina pro chronickou lymfocitárnu leukemii; hodnocení přidružených onemocnění pomocí systému CIRS. Dostupné online: https://cll.cz/sites/default/files/2020-03/CLL_CIRS.pdf. Použité dňa 31.10.2023.
- [17] NCCN; NCCN Guidelines – Clinical Practice Guidelines in Oncology – Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 1.2024. Použité dňa 16.10.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf
- [18] Kaščák M et al. Diagnostika a léčba Waldenstromovy makroglobulinémie, Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG) a myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP. *Transfuzie a hematologie dnes*. 2022;28. <https://www.waldenstrom.cz/res/file/2022-transfuzie-hematologie-Guide-ALA-MW.pdf>
- [19] NCZI, Účet poistenca – Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (2022), Použité dňa 3.10.2023; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [20] DrugBank; Zanubrutinib. Accession Number: DB15035. Použité dňa 3.10.2023. <https://go.drugbank.com/drugs/DB15035>
- [21] Brown JR et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319-332. doi: 10.1056/NEJMoa2211582.
- [22] Tam CS et al. Zanubrutinib: past, present, and future. *Blood Cancer J*. 2023 Sep 11;13(1):141. doi: 10.1038/s41408-023-00902-x.
- [23] EMA; Zanubrutinib. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa 4.10.2023.
- [24] MZ SR; Kategorizačný portál liekov; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>
- [25] SÚKL; Správni řízení. <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>

- [26] NICE, Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia / Technology appraisal guidance. Použité dňa 5.10.2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/resources/zanubrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82613429607877>
- [27] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Brukinsa (indikácia WM) a jeho prílohy; ID konania: 29317. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>
- [28] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do ZKL a úradné určenie ceny lieku, ID konania: 29317. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>
- [29] EMA; Ibrutinib. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa 4.10.2023.
- [30] ClinicalTrials; A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) (ASPEN) - PROTOCOL, NCT03053440. Citované dňa 27.11.2023. Dostupné na: https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/40/NCT03053440/Prot_000.pdf
- [31] ClinicalTrials; A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) (ASPEN), NCT03053440. Citované dňa 7.11.2023. Dostupné na: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053440?term=aspen%2C+zanubrutinib&draw=2&rank=1>
- [32] Tam CS et al.. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.2020006844.
- [33] Dimopoulos M et al.. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):6009-6018. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003010
- [34] Dimopoulos MA et al.. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. J Clin Oncol. 2023 Jul 21;JCO2202830. doi: 10.1200/JCO.22.02830.
- [35] DR; Clinical Study Report – A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with WM, DCO 31 August 2019. Poskytnuté neverejne, prostredníctvom Iných podaní.
- [36] DR; Clinical Study Report – A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with WM, DCO 21 June 2022. Poskytnuté neverejne, prostredníctvom Iných podaní.
- [37] NICE, Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia / Committee Papers. Použité dňa 10.11.2023.
- [38] Tam CS et al.. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study - SUPPLEMENTARY MATERIAL. Blood 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.2020006844.
- [39] Dimopoulos MA et al.. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study – SUPPLEMENTARY MATERIAL. J Clin Oncol. 2023 Jul 21;JCO2202830. doi: 10.1200/JCO.22.02830.
- [40] CADTH; Zanubrutinib (Brukinsa) – For the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia; CADTH Reimbursement Recommendation; Použité dňa 27.11.2023.
- [41] Tam CS et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. Future Oncol. 2018 Sep;14(22):2229-2237. doi: 10.2217/fon-2018-0163. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869556.
- [42] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.202 – 30.11.2023; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 11/2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202311>
- [43] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2024 – 31.3.2024 – INFORMATÍVNY MATERIÁL; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 03/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202403>

9. Apendix

9.1 Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníčky A

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

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

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

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

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

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

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- 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 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):

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).</p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> 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 (progresion free survival PFS), DoR, kvalita života. 2. Z klinického hľadiska za signifikantný prínos považujeme, ak je efekt porovnateľný alebo lepší ako kontinuálna liečba aktuálne dostupného BTKi – ibrutinibu. 3. Klinický prínos vidíme nie v mierne vyššej 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 % iníciaľne pri dg. Keďže máme na výber z 2 BTKi (ibru + akala) a fixnej kombinácie VO, je to na ošetrojúcom lekárovi + podľa nastavenej legislatívy a podľa indikačné obmedzenia na centrá. NCCN odporúčania vydali stanovisko k výberu kontinuálneho BTKi v 1. línii – v prospech akalabrutinibu a zanubrutinibu. Ak vynecháme možnosť CIT a ak to rozdelíme podľa možností kategorizácie v SR – v prípade zanubrutinibu – ide o cca 50 pac./ročne, s tým, že je predpoklad ústupu ibrutinibu v monoterapii z 1. 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 prevalencie 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 včasnejší relaps, o to viac je teoretické očakávanie prínosu kontinuálnej blokády signalizačných dráh. - Pre pacientov s kardiálnou komorbiditou je zanubrutinib výbornou alternatívou.
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WM je veľmi indolentné orphan NHL s odhadovanou incidenciou v Európe okolo 1/100 000 obyv na rok. V SR na základe niektorých údajov odhadujem len 0,8/100 000 – t. j. okolo 44 pacientov ročne. Ide o veľmi indolentné ochorenie a prevalencia je u nás neznáma. Odhadujem na základe informácií z centier - prevalencia liečených pacientov v 1. línii môže byť okolo 20-25 pacientov ročne. V 2. línii je odhad na cca 10- 15 pacientov ročne. Na zanubrutinib – cca 5-10 pacientov ročne. 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 Aká 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 (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)?</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 TP53, ale účinné vo všetkých podskupinách. Minulý rok boli vydané pre ibrutinib nové bezpečnostné hlásenia – KVS toxicita – hlavne FA, náhle kardiálne úmrtia (viď EMA). Akalabrutinib v analýzach vykazuje zatiaľ menej NÚL, ale nevieme, či to nie je „class“ efekt, je nutné dlhšie sledovanie. Pracuje sa s ním ale výborne – máme skúsenosti zo štúdie + už aj pacientov v 1.línii. - venetoklax + obinutuzumab (VO): účinné vo všetkých podskupinách – medián PFS v 24 mesiaci celej kohorty je 88,2 %, v 48 mes 74 %, t. č. sú údaje odhad PFS v 5. roku 62,6 %, v 6. roku 53,1 %. - VO: okrem - del 17p/ mut TP53 pri sledovaní 65,4 mes medián PFS 49 mes (v 60 mes 40,6 % bez progresie) vs akalabrutinib sledovanie 5 rokov medián PFS nedosiahnutý (v 60 mes 71 % bez progresie). Pacienti po ukončení fixnej liečby rýchlejšie progredujú, ako keď sú kontinuálne liečení. - Chemoimunoterapia CIT - FCR, BR – už nie je zlatý štandard liečby. V SR dokonca režim BR ani nebol v minulosti akceptovaný ako komparátor pre legislatívne procesy v SR, napriek tomu že sme ho mali v štandardných postupoch ako odborníci a podávali na výnimky od roku 2010. Považovali sme režimy s chlorambucilom za inferiórne (hlavne s rituximabom za zbytočný) oproti BR a ako komparátor bol z nášho hľadiska chlorambucil neefektívny. Kým sa z hľadiska iných dokončených štúdií fázy III stal „akceptovaným“ komparátorom v SR, už dávno platili iné guidelines. <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> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacient je už v dispenzarizácii centra alebo v rajóne u ošetrojúceho hematológa a má pravidelné klinické kontroly. 2. Pri relapse sa riadime podľa času relapsu – v prípade relapsu do 3 rokov hovoríme o včasnom, inak o neskorom relapse. V prípade „no response“ alebo relapsu do 6 mesiacov od ukončenia 1. línie hovoríme o refrakterite. Platí tak ako v Indikácii A. Rozhodujeme sa aj podľa klonovej evolúcie - podľa genetiky – del17p/ mut <i>TP53</i> a výkonnosti: <ul style="list-style-type: none"> Používame kontinuálne ibrutinib alebo fixný režim venetoklax + rituximab alebo po zlyhaní ibrutinibu kontinuálny venetoklax v monoterapii. - Akalabrutinib zatiaľ nemáme k dispozícii. - Retreatment BR je možný pri veľmi neskorom relapse (špecifická situácia + mutovaný <i>IgVH</i>). - FCR sa považuje pri relapse za absolútne nevhodný režim – hlavne v prípade jeho predchádzajúceho podania a následnú kumulatívnu toxicitu. 3. Platí ako A. 4. Platí ako v bode 2 – meníme liečbu podľa toho, čo mal pacient v predchádzajúcej línii. <ul style="list-style-type: none"> - CAR-T liečba nie je k dispozícii. - Nekovalentné BTKi nie sú k dispozícii (pirtobrutinib).
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pri tlejúcom / indolentnom WM je častejšie v rámci rôznych vyšetrení detegovaná monoklonová gamapatia. MGUS sú štandardne odosielané k hematológom - realizujeme dif dg MGUS s potrebnými vyšetreniami (KD, skelet, CT). V prípade dostupnosti lymfatickej uzliny (nemusí byť LAP) realizujeme extirpáciu LU v rámci rozlíšenia iných lymfoproliferácií a vždy je povinné komplexné vyšetrenie KD + BCH. Môže byť ale problém v diagnostike a prvé symptómy 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.

B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Indikácia A 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 významné rozdiely podľa skúseností lekára a aj podľa tímu, v ktorom pracuje. Optimálne dávkovanie a toxicita sú kľúčové výzvy a pri malom počte pacientov je manažment toxicity niekedy problémom – dochádza k pre- alebo poddávkovaniu. 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.
	Indikácia B Ako A
	Indikácia C 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
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	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.
	Indikácia B Detto
	Indikácia C detto
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?	Indikácia A Možnosť voľby optimálneho preparátu predstavuje významný krok k zlepšeniu starostlivosti – aj účinnosťou + zníženie toxicity pri kontinuálnom podávaní.
	Indikácia B detto
	Indikácia C detto
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Indikácia A Hematologické centrá - trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií s lôžkovou časťou – KHaT LF UK UN Ba, KOH NOÚ, KHaT JLF UK UN Martin, HO FN B. Bystrica, HO FN Prešov, KHaO UN LP Košice. Nastavený pacient môže prejsť do starostlivosti v rajóne.
	Indikácia B

	<p>Hematologické centrá - tréňovaný 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 - tréňovaný 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 neschvaľujú 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“ • • 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2 Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníčky 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.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás

Vaše meno	MUDr. Natália Štecová
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Klinika hematológie a onkohematológie
Pracovná pozícia	lekár
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 1.2em;"></div>
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
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. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta – zlepšenie kvality života, minimum nežiadúcich účinkov počas liečby, predĺženie života. Priblížiť prežívanie pacientov s CLL prežívaniu 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 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 krváčivé prejavy. <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 krváčivých 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. 3. Keďže v relapse do 36 mesiacov v 2.línii nemáme k dispozícii cieleňú účinnú liečbu a musíme improvizovať, môžeme od hodnoteného ZANU očakávať významný klinický prínos v porovnaní s doterajšími klasickými možnosťami (FCR, BR).
	<p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta – zlepšenie kvality života, minimum nežiadúcich účinkov počas liečby, predĺženie života. Priblížiť prežívanie pacientov s WM prežívaniu bežnej populácie. 2. Kompletná , alebo stabilná parciálna hematologická remisia s čo najdlhším trvaním, bez relapsu alebo progresie ochorenia minimálne 3 roky. 3. Možno očakávať klinický prínos na základe výsledkov klinických štúdií, v ktorých ZANU dosahoval viac celkových liečebných odpovedí oproti IBRU (v 1.línii 95% vs 89%) a viac kompletných remisí (v 1.línii 26% – v relapse 29% vs 12-20% pri IBRU), čo je predpokladom dlhšieho prežívania s lepšou kvalitou života.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nemám informácie o počtoch pacientov v jednotlivých centrách na Slovensku, neviem odhadnúť počet, ale čím viac možností liečby v prvej línii pre definovanú skupinu pacientov bude k dispozícii, tým menej pacientov bude indikovaných na daný liek 2. Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné

<p>ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>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 cieľenú liečbu, takže ZANU bude určite prínosom. 2. Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie. <p>Indikácia C</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. Menej vhodné pre pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, závažným ochorením srdca – pokročilé srdcové zlyhávanie, nestabilné arytmie.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Indikácia A Liečivo nie je používané nad rámec SPC</p> <p>Indikácia B Liečivo nie je používané nad rámec SPC</p> <p>Indikácia C Liečivo nie je používané nad rámec SPC</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)? 	<p>Indikácia A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ochorenie je diagnostikované v hociktovej 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. 2. Venetoclax + obinutuzumab, ibrutinib, acalabrutinib (u nevhodných na plné dávky fludarabínu), výnimočne bendamustin + rituximab – starší s komorbiditami, FCR - u mladších bez nepriaznivej genetiky. 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. 4. Závisí od toho, aká liečba bola použitá v prvej línii a čas do relapsu. Ak bol v prvej línii použitý IBR alebo ACALA a ide o včasný relaps (na Slovensku do 18 mesiacov), tak v 2.línii je väčšinou indikovaný venetoclax + rituximab, alebo bendamustin + rituximab. Na Slovensku je včasný relaps zdravotnými poisťovňami akceptovaný ako relaps do 18 mesiacov, čo je svetová rarita/ anomália, keďže vo všetkých uznávaných odporúčaní je včasný relaps do 36 mesiacov na základe vyššej účinnosti nových liekov. 18 mesiacov by sa mohlo vzťahovať na obsolentný Leukeran, ktorý je ako liečba absolútne nedostatočný a používa sa výnimočne u veľmi starých a moribundných pacientov a ide o historickú liečbu.

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

	<p>s rajónnym špecialistom v rozsahu, ktorý je individuálne odporúčaný lekárom centra, prebieha takmer výlučne ambulantným spôsobom</p> <p>Indikácia C Lieky zo skupiny iBTK (ibrutinib, acalabrutinib) administruje špecialista z odboru v centrách, ktoré sú definované v kategorizačných obmedzeniach. Starostlivosť je poskytovaná priamo v centre, alebo v spolupráci s rajónnym špecialistom v rozsahu, ktorý je individuálne odporúčaný lekárom centra, prebieha takmer výlučne ambulantným spôsobom</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Indikácia A: Pacienti so štandardným a priaznivým genetickým rizikom, alebo pacienti v produktívnom veku, v dobrom klinickom stave, ktorí chcú naďalej pracovať, alebo pacienti zo vzdialených regiónov bez dostatočného sociálneho zázemia musia dostávať komplikovanú infúziu + tabletkovú liečbu, s nutnosťou dochádzania do centra, tzn. v našom prípade do ambulancii 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 jednoduchšej 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. Hodnoteného liečiva 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 toxickejšiu liečbu (FCR, bendaR), ktorá závažne atakuje na dlhú dobu imunitný systém pacienta (mesiace až viac ako rok) a je príčinou ťažkých infekcií, čo je hlavná príčina úmrtnosti pri CLL • Nákladovosť liečby – oprávnenosť ceny
<p>Na aké obdobie je možné predpísať akalabrutinib a ibrutinib (napr. na mesiac/na 3 mesiace/na 6 mesiacov dopredu) a či je predpis lieku viazaný na kontrolu pacienta. Môže nastať situácia, že sa pacientovi predpisuje liek bez potreby kontroly, ktoré môžu byť menej časté?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 posieľa liek fyzicky do centra do nemocničnej lekárne. 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 žiadúce, 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Hlavná správa 	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potreba sprístupňovania nových cielených liekov na liečbu vo všetkých troch indikáciách • Potreba personalizovanej medicíny pre vysokú variabilitu CLL: pacient môže byť nevhodný na IBRU napr. pre kardiálnu komorbiditu, ale ZANU by mohol dostať, alebo ak by netoleroval IBRU. • Vyššia účinnosť zanubrutinibu (oproti ibrutinibu viac liečebných odpovedí, dlhšie prežívanie bez progresie, viac MRD negatívít), vplyv na celkové prežívanie zatiaľ bez jednoznačnej odpovede pre krátkosť trvania follow up zanubrutinibu (pri CLL je mFU 29,9 mes.), ibrutinib má už viac ako 8 ročné sledovanie a výsledky. • Dokumentovaná nižšia kardiotoxicita ZANU v klinických štúdiách • Nie je dostatok liečebných možností najmä pre pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL a pri Waldenströmovej makroglobulinémii. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

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 patientských 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 ZANU (3 samostatné hodnotenia) komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z.z., 3 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 4 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie relevantnej k predmetnej indikácii je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na doplnenie č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 30.08.2023	Dátum odpovede: 06.09.2023	
Doplniť farmako-ekonomický model pre farmakoeconomickú analýzu porovnania odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu v zmysle Vyhlášky Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o podrobnostiach farmakoeconomického rozboru lieku č. 422/2011 Z.z.	DR poskytol požadované modely.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania 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 bolo tiež potrebné aplikovať pre výpočet nákladovej efektívnosti lieku aj dopadu na rozpočet.	DR upravil návrh úhrady v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekárni a túto úhradu zapracoval do oboch modelov.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať a doplniť FER o informácie týkajúce sa dodatočne dodaných FEM v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 1.	DR dodal doplnené FER o potrebné informácie.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu č. 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 14.12.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 12.01.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť FEM o samostatné TTD v oboch ramenách.	DR dodal aktualizovaný FEM aj model dopadu na rozpočet o samostatné modelovanie TTD pre obe ramená. V odpovedi však konštatoval, že nepreferuje zvolenie nastavenia samostatného modelovania TTD u oboch ramien, pretože predpokladá ako rovnaký prínos v OS a PFS, tak aj rovnaké ukončenie liečby (TTD) u oboch ramien.	Akceptujeme doplnenie modelu o možnosť spojeného modelovania TTD, avšak neakceptujeme argument DR na nastavenie identického modelovania TTD (bližšie sa tomu venujeme v podkapitole 5.2.6, časť <i>Čas do ukončenia liečby (TTD)</i>).
Doplniť FEM o K-M dáta z najnovšieho známeho data cut-off (06/2022) zo štúdie ASPEN.	DR doplnil FEM o najnovšie KM dáta (z 06/2022).	Odpoveď akceptujeme.