

Liečivo brentuximab vedotín (Adcetris) v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:
28971

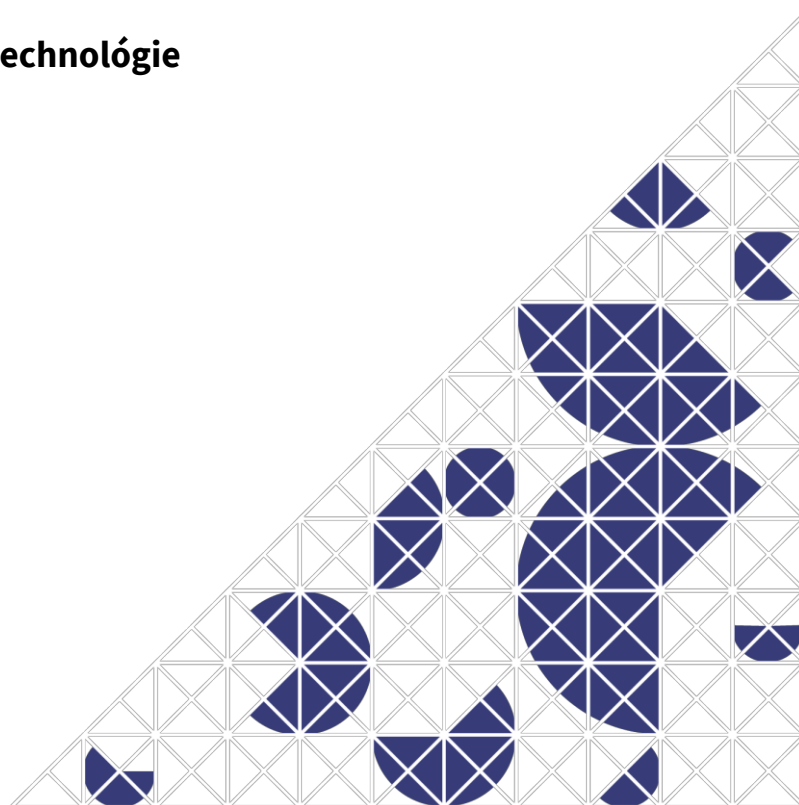
ATC skupina:
L01FX05 (L01XC12)

ŠÚKL kód:
3265A

Publikované dňa:
6.12.2023

Aktualizované dňa:
27.2.2024

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: 45/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Aktualizácia dokumentu	9
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	20
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	32
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	52
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	54
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	55
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	55
6.2. Základný scenár predložený DR	55
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	56
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	59
7.1. Etická analýza	59
7.2. Organizačné aspekty	60
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	60
7.4. Právne aspekty.....	61
8. Zdroje.....	64
9. Apendix	67
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	67
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	70

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	74
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	74
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	11
Tabuľka 2: Cotswoldská modifikácia Ann Abor štádiovacieho systému	17
Tabuľka 3: Terapeutické skupiny podľa EORTC a GHSG	18
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	27
Tabuľka 5 Časový prehľad publikovaných analýz výsledkov štúdie ECHELON-1	28
Tabuľka 6 Výsledky klinickej štúdie ECHELON-1 v ukazovateli mortalita.	29
Tabuľka 7 Výsledky klinickej štúdie ECHELON-1 v ukazovateli morbidita.	30
Tabuľka 8 Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí v štúdií ECHELON-1 podľa typu a závažnosti.....	33
Tabuľka 9 Výskyt nežiaducich udalostí zahrnutých do modelu.....	38
Tabuľka 10 Výskyt nežiaducich udalostí zahrnutých do modelu v nastavení NIHO.....	39
Tabuľka 11 AIC a BIC hodnoty získané zo spojeného modelovania ukazovateľa mPPS	42
Tabuľka 12: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	47
Tabuľka 13 Zníženie kvality života v dôsledku nežiaducich udalostí spolu s trvaním nežiaducej udalosti	47
Tabuľka 14 Počty reálne podaných cyklov zo štúdie ECHELON-1 - scenár DR	48
Tabuľka 15 ToT dáta zo štúdie ECHELON-1	48
Tabuľka 16 Zastúpenie terapeutických režimov v následných líniiach liečby	49
Tabuľka 17 Frekvencia monitorovania pacienta a jednotkové náklady použité v modeli	50
Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR	52
Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	53
Tabuľka 20: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	54
Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	55
Tabuľka 22 Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR	56
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	56
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	56
Tabuľka 25 Výpočet počtu incidentných pacientov vhodných na liečbu BV-AVD podľa NIHO	57
Tabuľka 26 Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO	57
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	58
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	58
Tabuľka 29: Výzva číslo 1 v zmysle § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z.....	79
Tabuľka 30: Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia e-mailom)	80

Obrázky

Obrázok 1: ESMO odporúčania pre liečbu pokročilého HL	19
Obrázok 2: Odporúčania Lymfómovej skupiny Slovensko pri terapii HL	20
Obrázok 3: Zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v prvej línii terapie u pacientov s CD30+ HL (36 pacientov, ktorý zahájili liečbu v roku 2020), pričom A+AVD predstavuje režim BV-AVD (A) a u pacientov s HL bez špecifikácie fenotypu vo všetkých štádiách (311 pacientov, analýza z roku 2018 vykonaná na súbore pacientov zaradených do registra Slovlymp) (B).....	23
Obrázok 4 K-M krivka pre ukazovateľ OS v populácii ITT (DCO 1.6.2021, A+AVD = BV-AVD).....	29
Obrázok 5 K-M krivka pre ukazovateľ mPFS v ITT populácii podľa nezávislej kontrolnej komisie (DCO 20.4.2017, A+AVD = BV-AVD).....	30
Obrázok 6 K-M krivka pre ukazovateľ mPFS v ITT populácii vyhodnotené skúšajúcim (DCO 20.4.2017, A+AVD = BV-AVD).....	31
Obrázok 7 K-M krivka pre ukazovateľ PFS v ITT populácii podľa post-hoc analýzy (DCO 1.6.2021, A+AVD = BV-AVD)	31

Obrázok 8 Vývoj priemerného súhrnného skóre dotazníka EORTC QLQ-30 v priebehu terapie.....	32
Obrázok 9 Schéma štruktúry Markovho modelu dodaného DR.....	37
Obrázok 10 Krivky OS z nastavenia modelu DR a NIHO spolu s KM krivkami zo štúdie ECHELON-1 pre intervenciu a komparátor.....	39
Obrázok 11 Krivky mPFS z nastavenia modelu DR a NIHO spolu s KM krivkami zo štúdie ECHELON-1 pre intervenciu a komparátor.....	39
Obrázok 12 KM krivka mTTP pre intervenciu BV-AVD spolu s extrapoláciami.....	40
Obrázok 13 KM krivka mTTP pre komparátor ABVD spolu s extrapoláciami.....	41
Obrázok 14 KM krivka mTTD spolu s extrapoláciou upravenou všeobecnou mortalitou pre intervenciu BV-AVD a komparátor ABVD (A+AVD = BV+AVD) – scenár DR.....	41
Obrázok 15 KM krivka mPPS pre intervenciu BV-AVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami	43
Obrázok 16 KM krivka mPPS pre intervenciu BV-AVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami – výsek pre posúdenie fitu za prvých 10 rokov	43
Obrázok 17 KM krivka mPPS pre komparátor ABVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami.....	44
Obrázok 18 KM krivka mPPS pre komparátor ABVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami – výsek pre posúdenie fitu za prvých 10 rokov	44
Obrázok 19 KM krivka mPPS pre komparátor (ABVD) a intervenciu (BV+AVD = A+AVD) spolu s extrapoláciou exponenciálnou funkciou (základný scenár DR)	46
Obrázok 20 Pre intervenciu (BV-AVD) a komparátor (ABVD): a) KM krivky mPPS, b) piecewise modelované mPPS (Gompertz) , c) krivky OS a d) piecewise modelované mPPS (Gompertz) limitované mTTD* (Nastavenie NIHO)....	46

Použité skratky

ABVD	Terapeutický režim na báze adriamycínu (doxorubicín) + bleomycínu + vinblastínu + dakarbazínu
AE	Vedľajšie udalosti, z angl. Adverse Events
AIC	Akaikeho informačné kritérium, z angl. Akaike Information Criterion
ASCT	Transplantácii vlastných kmeňových buniek, z angl. Autologous Stem Cell Transplantation
BEACOPP	Terapeutický režim na báze bleomycínu + etopozidu + adriamycínu (doxorubicín) + cyklofosfamidu + vinkristínu + prokarbazínu + prednizónu
BIC	Bayesovo informačné kritérium, z angl. Bayes Information Criterion
BSA	Povrch tela, z angl. Body Surface Area
BV	Brentuximab vedotín
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve, z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD30	Diferenciačná skupina 30
cHL	Klasický Hodgkinov lymfóm
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CT	Počítačová tomografia, z angl. Computed Tomography
CTCL	Kožným T-bunkový lymfóm, z angl. Cutaneous T-cell Lymphoma
CUA	Analýza užitočnosti nákladov, z angl. Cost-utility Analysis
DCO	Zber dát, z angl. Data Cut-off
DHAP	Terapeutický režim na báze dexametazónu + cytarabínu (vysoké dávky) + cisplatiny
DNA	Deoxyribonukleová kyselina, z angl. Deoxyribonucleic Acid
DR	Držiteľ registrácie
DS	Deauville skóre
DSA	Deterministická analýza citlivosti, z angl. Deterministic Sensitivity Analysis
ECHO	Echokardiografické vyšetrenie
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny, z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
FDG	Fludeoxyglukóza
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FW	Sedimentácia erytrocytov podľa Fahraeus Westergren

G-CSF	Faktor stimulujúci kolónie granulocytov, z angl. Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GHSG	Nemecká skupina pre štúdium Hodgkinovho lymfómu, z angl. German Hodgkin Study Group
HEM	Hematológ
HIV	Ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti, z angl. Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkinov lymfóm
HLPHL	Nodulárny Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty
HNL	Non-hodgkinov lymfóm
HR	Hazard rate
CHP	Terapeutický režim na báze cyklofosfamidu, doxorubicínu a prednizónu
ICE	Terapeutický režim na báze ifosfamidu + karboplatiny + etopozidu
ICUR	Incremental Cost-utility Ratio
IO	Indikačné obmedzenie
IRC	Nezávislý kontrolný výbor, z angl. Independent Review Committee
ITT	Populácia pacientov ktorých je úmysel liečiť, z angl. Intention-to-Treat
KM	Kaplan-Meier
LU	Lymfatická uzlina
MAPK	Mitogénom aktivovaná proteínkináza, z angl. Mitogen-activated protein kinase
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady lieku, z angl. Managed Entry Agreements
ML	Malígnny lymfóm
MMAE	Monometyl auristatín E
mPPS	Modifikované prežívanie po progresii
mTTD	Modifikovaný čas do smrti
mTTP	Modifikovaný čas do progresie
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCCN	Národná komplexná sieť proti rakovine, z angl. National Comprehensive Cancer Network
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	non-Hodgkinov lymfóm
NÚ	Nežiadúca udalosť
ONK	Onkológ
OS	celkové prežívanie
PD	Ochorenie po progresii, z angl. Progressive disease
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PF	Ochorenie pred progresiou, z angl. Progression-free disease
PFS	Prežívanie bez progresie, z angl. Progression-free survival
PML	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
PPS	Prežívanie po progresii, z angl. Post-progression survival
PSM	Model rozdeleného prežívania, z angl. Partitioned Survival Model
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia, z angl. Randomized controlled trial
RF	Rizikový faktor
RTG	Röntgen
sALCL	Anaplastický veľkobunkový lymfóm, z angl. Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
SMR	Pomer štandardizovanej úmrtnosti, z angl. Standardised Mortality Ratio
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
TOPO	Topoizomeráza
ToT	Čas zotrvania na liečbe, z angl. Time on Treatment
TRAF	Z angl. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor
TTD	Čas do smrti, z angl. Time to Death
TTP	Čas do progresie, z angl. Time to Progression
USG	ultrazvukové zobrazovanie
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **vyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Adcetris** o indikáciu liečby dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV. Brentuximab vedotín pri požadovanej výške úhrady 3 055,89 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti v požadovanej indikácii.

Výsledok je spojený so **strednou mierou neistoty**, že pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie adekvátne dodatočnú zľavu nad rámec požadovanej úhrady, ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä zo spôsobu modelovania prínosov a z ďalších aspektov znižujúcich internú validitu štúdie.

- **Taktiež odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o vetu:

„Liečba je hradená pre pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa stupnice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Hodgkinov lymfóm je kurabilné nádorové ochorenie lymfatických uzlín (LU), vyskytujúce sa v mladšom veku (25 - 30 rokov) a následne u ľudí starších ako 50 rokov. Prvou manifestáciou Hodgkinovho lymfómu býva nebolestivé zväčšenie LU. Približne 70 – 80 % pacientov má zväčšené krčné alebo supraklavikulárne LU. Takmer 2/3 pacientov majú postihnuté vnútrohrudné LU, čo spôsobuje pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, dýchavičnosť, palpitácie a bolesť hrudníkovej chrbtice. Typické je aj nočné potenie, horúčky nad 38°C a chudnutie, tzv. B-symptómy. Viaceré štúdie preukázali, že pacienti, ktorí prekonali infekciu vyvolanú Epstein-Barrovej vírusom, majú násobne vyššie riziko vzniku Hodgkinovho lymfómu. V súčasnosti ide o najlepšie liečiteľné zhubné ochorenie v dospelom veku, ktoré aj napriek tomu vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke. V závislosti od štádia a rizikových faktorov sa vylieči 85 – 95 % pacientov. Trojročné prežívanie bez progresie je pre pokročilý Hodgkinov lymfóm 86 % a päťročné 71 %.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **BV-AVD** = brentuximab vedotín v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom.
- Relevantný komparátor:
 - **ABVD** = kombinovaný terapeutický režim (bleomycín, doxorubicín, vinblastín a dakarbazín), ktoré má najvyššie zastúpenie v slovenskej klinickej praxi.
 - Používané sú aj iné režimy, prevažne eBEACOPP, ktorého zastúpenie v klinickej praxi je na základe dostupných údajov pomerne nízke.

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- **Režim BV-AVD preukázal v klinickej štúdii ECHELON-1 klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy oproti terapeutickému režimu ABVD.**
 - Pri mediáne sledovania 73,0 mesiacov liečba režimom BV-AVD viedla k zvýšeniu 6-ročnej miery **celkového prežívania (OS)** v porovnaní s komparátorom ABVD z 89,4 % na 93,9 % (**HR = 0,59 (95 % CI; 0,40 - 0,88)**). Pri uvedenom mediáne sledovania nebol dosiahnutý medián OS.
 - Pri mediáne sledovania 24,6 mesiacov došlo k zvýšeniu 2-ročnej miery **mPFS (modifikované prežívanie bez progresie)**, definované ako čas od randomizácie po progresiu ochorenia, smrť z akejkoľvek príčiny a potvrdenia nekompletnej odpovede na liečbu) oproti komparátoru ABVD zo 77,2 % na 82,1 %, s **HR = 0,77 (95 % CI; 0,60 - 0,98)**.
 - **Analýza subpopulácie pacientov v štádiu IV** (vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie) ochorenia preukázala štatisticky významné a číselne vyššie prínosy v ukazovateľoch OS a mPFS v porovnaní s populáciou pacientov, ktorých bol úmysel liečiť.

Zistené **HR (OS) = 0,48 (95 % CI; 0,29 – 0,80)**, **HR (mPFS) = 0,71 (95 % CI; 0,53 – 0,96)** a z post-hoc analýzy ukazovateľa **PFS je HR = 0,72 (95 % CI; 0,53 – 0,96)**.

- **Bezpečnostný profil** intervencie BV-AVD bol horší ako profil komparátora ABVD, nakoľko bol zaznamenaný vyšší výskyt AE (výskyt závažných AE bol 43 % vs. 27 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti v intervenčnom ramene BV-AVD boli neutropénia a febrilná neutropénia. **Kvalita života** v ramene s intervenciou BV-AVD bola v priebehu liečby číselne nižšia ako v ramene s komparátorom ABVD, rozdiel však nedosiahol klinicky relevantnú hodnotu. Po ukončení liečby sa kvalita života pacientov vrátila na východiskovú úroveň alebo bola ešte vyššia.
- Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie ECHELON-1 je podľa NIHO dostatočná, interná validita je však znižovaná otvoreným dizajnom štúdie, nemožnosťou riadneho porovnania klinických dát, nakoľko za ukazovateľ mPFS neboli publikované výsledky z najnovšieho *data cut-off*; a tiež tým, že žiadaná populácia (štádium IV) nie je ITT populáciou zo štúdie a ukazovatele pre ňu neboli vopred definované.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:

- **BV v kombinácii s AVD pri požadovanej výške úhrady 3 055,89 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu dosiahol režim BV-AVD ■■■ eur/QALY voči režimu ABVD (+0,74 QALY). Prahová hodnota pre rok 2024, kedy sa bude rozhodovať o rozšírení indikačného obmedzenia, je 202-tisíc eur/QALY. V predložennom modeli NIHO identifikovalo viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model lepšie odpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
 - Podľa NIHO nastavení dosahuje režim BV-AVD ICUR vo výške 114-tisíc eur/QALY voči ABVD (+ ■■■ QALY). Prahová hodnota je 202-tisíc eur/QALY.

Výsledok je spojený so **strednou mierou neistoty**, že pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie adekvátnu dodatočnú zľavu nad rámec požadovanej úhrady, ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä z modelovania prínosov na základe výsledkov klinickej štúdie ECHELON-1 vyhodnotených investigátorom a nie nezávislou komisiou a z ďalších aspektov znižujúcich internú validitu štúdie.

Dopad na rozpočet:

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Adcetris v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■■■ mil. eur, a čistý dopad intervencie BV-AVD vo výške ■■■ mil. eur.** Odhad je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Adcetris.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Adcetris sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdii ECHELON-1 tvorili pacienti s ECOG skóre 2 len 4 % z populácie pacientov v oboch ramenách štúdie.

Poznámka

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

Aktualizácia dokumentu

Dokument bol aktualizovaný dňa 27.2.2024 z dôvodu akceptovania pripomienok DR k niektorým nastaveniam farmako-ekonomického modelu a modelu dopadu na rozpočet (v časti 5 a 6). Pripomienky DR k pôvodnému hodnoteniu NIHO boli zverejnené na portáli kategorizácie dňa 5.2.2024 (ID 28971).

V reakcii na vyjadrenie DR došlo k úprave modelovania krivky modifikovaného prežívania po progresii (mPPS) (časť 5.2.4). Ďalej boli aktualizované podiely zastúpenia filgrastimu a pegfilgrastimu v profylaktickej liečbe podľa štúdie ECHELON-1 a zároveň boli implementované podiely výskytu niektorých nežiaducich udalostí zo štúdie podľa podskupiny pacientov užívajúcej profylaxiu (časť 5.2.6).

V texte bola upravená hodnota podielu hospitalizovaných pacientov pri podávaní liečby z nesprávne uvedených 60 % na 40 % v súlade s NIHO nastavením modelu (časť 5.2.6).

Do modelu dopadu na rozpočet bol implementovaný výpočet spotreby balení lieku Adcetris podľa váhovej distribúcie pacienta v súlade s nastavením farmako-ekonomického modelu (časť 6.3.1).

Výsledkom aktualizácie je nový záver hodnotenia, ktorý odporúča kategorizovať liek Adcetris pri požadovanej úhrade, keďže spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti. Aktualizované boli aj výsledky analýzy nákladovej efektívnosti v nastavení NIHO v časti 5 a výsledky analýzy dopadu na rozpočet v časti 6. Mieru neistoty spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.6.2023
Zverejnenie projektového protokolu	31.7.2023
Prerušenie konania č. 1	23.8.2023 - 21.9.2023 (22.8.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 21.9.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	Prvá verzia: 6.12.2023; aktualizácia: 27.2.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	Prvá verzia: 130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom (HL) • MKCH-10¹: C81.- • MeSH²: Hodgkin Disease <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adcetris je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom (HL) v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s predtým neliečeným CD30+ HL v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD). • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), HEM (hematológ)</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotín (BV) je konjugát protilátky anti-CD30 (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1) s cytotoxínom monometyl auristatínom E (MMAE). Mechanizmus účinku je založený na naviazaní protilátky na CD30 receptor, hydrolytickom uvoľnení MMAE a následnej inhibícii polymerizácie tubulínu dôsledkom čoho má byť blokovanie delenia nádorových buniek. • BV sa užíva v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom intravenózne v dávke 1,2 mg/kg podávanej v priebehu 30 minút 1. a 15. deň 28 dňového cyklu po dobu 6 cyklov.

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

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

³ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicín je antracyklínové antibiotikum, ktorý sa v terapii HL užíva v dávke 25 mg/m² v 1. a 15. deň terapeutického cyklu. • Vinblastín patrí medzi Vinca alkaloidy, ktorý sa v terapii HL užíva v dávke 6 mg/m² v 1. a 15. deň cyklu. Vinblastín nie je na Slovensku registrovaný, je používaný na základe povolenia Ministerstva zdravotníctva (MZ) a je hrađený z verejného zdravotného poistenia (VZP) nad rámec kategorizácie. • Dakarbazín sa v tele metabolizuje na aktívnu látku s alkylačným mechanizmom účinku. Dakarbazín je v indikácii HL podávaný intravenózne v dávke 375 mg/m² 1. a 15. deň <p>MeSH: Brentuximab Vedotin, Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Režim ABVD je kombinovaný režim troch liečiv doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín. <p>MeSH: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • mPFS (Modified Progression-free Survival; modifikované prežívanie bez progresie) definované ako čas od randomizácie do času prvej zdokumentovanej progresie ochorenia, smrti z akejkoľvek príčiny alebo do potvrdenia nekompletnej odpovede nezávislou komisiou. • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny. <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D-3L⁴
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných 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). <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</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	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

⁴ **EORTC QLQ-30** (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré mapujú kvalitu života pacienta za uplynulý týždeň.

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 ESMO⁵ a NCCN⁶.
- 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 (CADTH⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia 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

⁵ angl. European Society for Medical Oncology

⁶ National Comprehensive Cancer Network

⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 13.7.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 17.7.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

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

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

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 31.7.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli dňa 31.7.2023 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti (Slovenská onkologická spoločnosť, Slovenská hematologická a transfuziologická spoločnosť) a zástupcovia z každého klinického pracoviska, na ktorom podľa navrhovaného indikačného obmedzenia bude možné podávať Adcetris. Do hodnotenia sa zapojili traja odborníci z klinickej praxe.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 3.7.2023. Oslovené boli pacientske organizácie Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine a Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) LyL.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

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

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002)

Malígny lymfóm (ML) je zhubné nádorové ochorenie vznikajúce malígnou transformáciou buniek lymfocytového radu, čiže buniek v rôznom štádiu vývoja lymfocytov, resp. ich diferenciacie. Lymfocyty patria medzi špecifické druhy bielych krviniek, ktoré sú zodpovedné za protilátkovú imunitu. ML sa delia na Hodgkinove lymfómy (HL, Hodgkinova choroba) a non-Hodgkinove lymfómy (NHL), pričom HL predstavujú približne 11 % zo všetkých lymfoproliferatívnych ochorení a prognóza pacientov je priaznivejšia v porovnaní s NHL.

HL zahŕňa dve skupiny rozdielnych klinických jednotiek – klasický HL (z angl. classical Hodgkin lymphoma, cHL, 95 % z HL) a nodulárny HL bohatý na lymfocyty (z angl. nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL, 5 % z HL). Spoločným znakom oboch je menšinový podiel malígnych buniek (Hodgkinove a Sternbergove-Reedovej bunky) na pozadí prevládajúcich nenádorových a primiešaných reaktívnych buniek [1, 2, 3]. Nádorové bunky HL majú pôvod v preapoptickom germinálnom centre B-lymfocytov [4].

CD30 (diferenciačná skupina 30, z angl. cluster of differentiation 30) je transmembránový proteín patriaci do skupiny receptorov faktora nádorovej nekrózy, ktorý je vo zvýšenej miere exprimovaný pri určitých lymfoproliferatívnych ochoreniach. V prípade HL je pozitivita CD30 takmer 100 %, podľa Weiss, 2013 nižšie hodnoty v staršej literatúre súvisia s neoptimálnou diagnostikou. Stimulácia CD30 vedie ku trimerizácii proteínu a ku prenosu signálu prostredníctvom TRAF (z angl. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor) a MAPK (z angl. Mitogen-activated protein kinase) signálnych dráh s anti-apoptickým a proliferatívnym účinkom [5, 6].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Presná etiológia HL nie je známa. Viaceré štúdie preukázali, že pacienti ktorý prekonal infekciu vyvolanú Epstein-Barrovej vírusom majú násobne vyššie riziko vzniku HL [7]. Nebol identifikovaný žiadny iný vírus, ktorý by zohrával významnú úlohu v patogenéze HL. Rizikovým faktorom HL sú primárne, alebo sekundárne imunodeficiencie u pacientov po transplantácii, imunosupresívnej terapii a s HIV (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti, z angl. human immunodeficiency virus) infekciou. U pacientov s HIV sa bežne vyskytuje pokročilejšie štádium ochorenia a zlá prognóza. Štúdie preukázali, že u súrodencov pacientov rovnakého pohlavia s Hodgkinovým lymfómom je desaťnásobne vyššie riziko vzniku HL, čo naznačuje úlohu interakcie génov a prostredia pri predispozícii k HL [8]. K ďalším rizikovým faktorom patrí obezita, zlá životospráva, expozícia chemickým (fenytoín, herbicidy) a fyzikálnym faktorom (ionizujúce žiarenie) [1, 9].

HL má bimodálnu (podvojnú) incidenciu, s prvým maximom medzi 25 – 30 rokov a druhým nad 50 rokov. HL sa vyskytuje o niečo častejšie u mužov ako u žien. Medzi negatívne prognostické ukazovatele patria:

- Vek nad 45 rokov
- Ochorenie v štádiu IV
- Mužské pohlavie
- Počet bielych krviniek > 15 000 buniek/ μ l
- Počet lymfocytov < 600 buniek/ μ l
- Albumín < 4,0 g/dl
- Hemoglobín < 10,5 g/dl.

Zistilo sa, že pacienti s piatimi alebo viacerými prognostickými faktormi mali 42 % päťročné prežívanie bez progresie (PFS), zatiaľ čo pacienti bez negatívneho prognostického ukazovateľa až 84 % [10].

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

Prvou manifestáciou HL býva nebolestivé zväčšenie lymfatických uzlín (LU). Približne 70 – 80 % pacientov má zväčšené krčné alebo supraklavikulárne LU. Takmer 2/3 pacientov majú postihnuté vnútrohrudné LU, čo spôsobuje pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, dýchavičnosť, palpitácie a bolesť hrudníkovej chrbtice. Typické je aj nočné potenie, horúčky nad 38°C a chudnutie, tzv. B-symptómy. V pokročilých štádiách bývajú B-symptómy prítomné u 50 % pacientov. K menej častým príznakom HL patrí pruritus kože, únava a bolesť postihnutých LU po vypití alkoholu [1, 11].

Na určenie štádia ochorenia sa využíva Cotswoldská modifikácia Ann Abor štádiovacieho systému (Tabuľka 2). Na základe analýzy Lymfómnej skupiny Slovensko z roku 2018 podloženej údajmi o 328 pacientov s HL malo v čase určenia diagnózy štádium I 10 %, II 47 %, III 22 % a štádium IV 21 % pacientov [2]. Podľa publikácie Kováčová et al. 2023 predstavoval podiel pacientov s CD30+ HL v štádiu IV v roku 2019 40 % a v roku 2020 33 % [12]. Samotné klinické štádium vo väčšine prípadov však nie je dostatočným prognostickým ukazovateľom, preto sa pri stratifikácii pacientov využívajú prognostické indexy, napríklad EORTC (Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny, z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [1].

HL je vo väčšine prípadov vyliečiteľné ochorenie. Ide o najlepšie liečiteľné zhubné ochorenie v dospelom veku. V závislosti od štádia a rizikových faktorov sa vylieči 85 – 95 % pacientov. Troj- až päťročné prežívanie bez progresie je pre lokalizovaný HL 94 – 82 % a pre pokročilý HL 86 – 71 % [2, 13].

Tabuľka 2: Cotswoldská modifikácia Ann Abor štádiovacieho systému

Štádium	Popis
I	Postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín alebo postihnutie sleziny/týmusu
II	Postihnutie viacerých oblastí lymfatických uzlín na tej istej strane bránice
III	Postihnutie viacerých oblastí LU na oboch stranách bránice
IV	Difúzne alebo viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
E	Primárne extranodálne rozšírenie z LU alebo jedno izolované miesto extranodálnej choroby
A/B	A: asymptomatický B: symptómy ako teploty >38°C, nočné potenie, úbytok hmotnosti >10 % v priebehu 6 mesiacov, zväčšenie lymfatických uzlín >10 cm

Zdroj: [1, 14]

Pacientska organizácia Lymfoma a leukémia Slovensko (LyL) uvádza, že 7 z 9 pacientov sa vyjadrilo, že sa im život zásadne zmenil, a to v oblasti "kvality života, schopnosti pracovať, socializovať sa a tráviť čas s partnerom, či s priateľmi". Pacienti absolvovali v rámci liečby aj transplantáciu kmeňových buniek. Traja pacienti z opýtaných vyhľadali psychológa, ostatní opýtaní odborníkov špecialistov, napr. neurológa, dermatológa, alergológa, pneumológa, s ktorými riešili "sekundárne dôsledky liečby".

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Prítomnosť zväčšenej uzliny, ktoré nesúvisí so žiadnou inou príčinou, trvajúce dlhšie ako 4 týždne je indikované na chirurgické odstránenie a histologické vyšetrenie. Keďže HL je systémové ochorenie, cieľom chirurgického odstránenia LU je poskytnúť diagnostický materiál. Dôraz sa kladie na odobranie dostatočne veľkej vzorky. V prípade, ak je postihnutý iný orgán, tak je vykonaná biopsia daného orgánu (napr. sleziny). Ak sú prítomné len

B-príznaky, bez zjavnej lymfadenopatie, je nutné pokračovať vo vyšetreniach, ktoré by mali objasniť ich príčinu [13, 15].

Súčasťou histologického posúdenia je aj imunohistochemické farbenie, keďže bunky HL majú určité fenotypové znaky (cHL – **CD30+**, CD15+/-, CD45-; NLPHL – **CD30-**, CD15-, CD45+ a i.), ktoré ich odlišujú od iných typov ML. Imunochemické potvrdenie prítomnosti jednotlivých receptorov na povrchoch buniek ovplyvňuje výber terapeutických postupov. Po potvrdení diagnózy pacient prechádza úvodnými vyšetreniami, ktoré zisťujú štádium ochorenia. K vyšetreniam patria fyzikálne a laboratórne vyšetrenia, RTG hrudníka, USG brušnej dutiny, CT a výhodou je kombinácia PET/CT. V prípade ak nie je dostupné PET/CT je potrebné vykonať vyšetrenie kostnej drene. Taktiež je potrebný skrining na infekčné hepatitídy (B/C) a HIV. Potvrdenie HIV infekcie častokrát vysvetľuje atypický priebeh ochorenia (od začiatku diseminované ochorenie, postihnutie extranodálnych lokalít a výrazná B-symptomatológia) [1, 13, 15]. Pacienti s klasickým HL sú stratifikovaní do jednej z troch terapeutických skupín (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Terapeutické skupiny podľa EORTC a GHSG

Terapeutická skupina	EORTC ¹	GHSG ²
Limitované ochorenie	Štádia I – II bez RF ³ (supradiaphragmatická oblasť)	Štádia I – II bez RF
Intermediálne ochorenie	Štádia I – II s RF (supradiaphragmatická oblasť)	Štádia I, IIA s ≥ 1 RF Štádium IIB s RF C/D (nie A/B)
Pokročilé ochorenie	Štádia III - IV	Štádium IIB s RF A/B Štádium III-IV
Rizikové faktory	A: veľká mediastinálna masa ⁴ B: vek nad 50 rokov C: FW ⁶ ≥ 50 (A) alebo ≥ 30 (B) D: ≥ 4 oblasti LU	A: veľká mediastinálna masa ⁵ B: Extranodálna choroba C: FW ≥ 50 (A) alebo ≥ 30 (B) D: ≥ 4 oblasti LU

¹ European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ² German Hodgkin Study Group; ³ Rizikový faktor; ⁴Masa väčšia ako 1/3 priemeru hrudníka vo výške Th 5/6 stavcov podľa RTG snímky hrudníka; ⁵Masa väčšia ako 1/3 maximálneho priemeru hrudníka podľa RTG snímky hrudníka; ⁶Sedimentácia erytrocytov Zdroj: [1]

Vyššie popísanú diagnostickú cestu pacienta potvrdili aj odborníci z klinickej praxe.

Liečba pacienta (A0025)

MEDZINÁRODNÉ ODPORÚČANIA PODĽA ESMO A NCCN

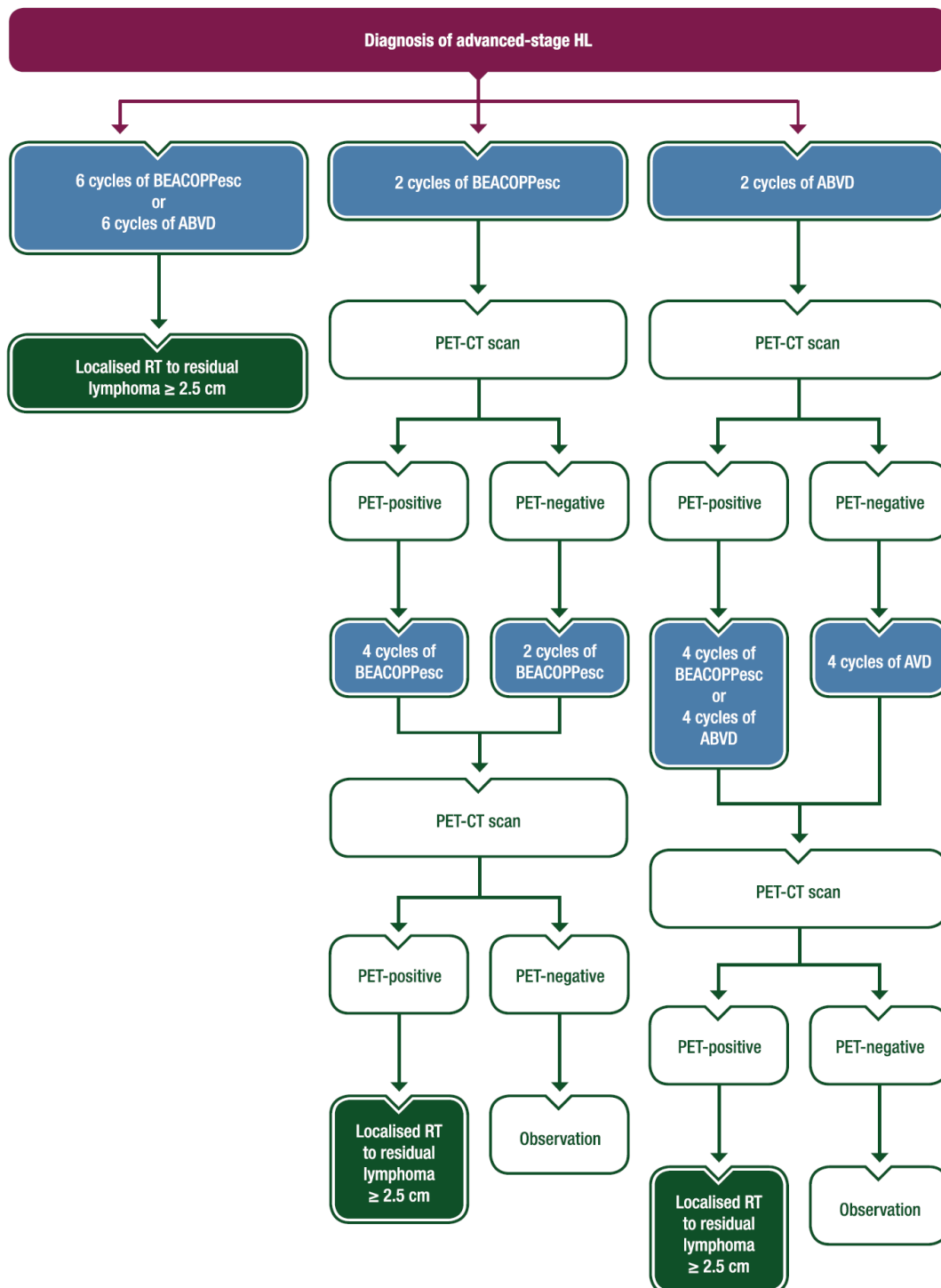
Podľa **ESMO** (Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology) odporúčani sú pokročilé štádia HL v prvej línii liečené kombinovanými chemoterapeutickými režimami, ktoré sú v prípade pacientov s reziduálnym ochorením po chemoterapii doplnené rádioterapiou. Súčasťou terapeutického režimu je priebežné *interim* PET/CT (iPET/CT, priebežné vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou kombinovanou s počítačovou tomografiou) vyšetrenie po dvoch cykloch chemoterapie, ktoré pomocou Deauville skóre (DS) posúdi metabolickú aktivitu tumoru [15]. DS je päťbodová stupnica určená stupňom vychytávania ¹⁸F-FDG (izotopom ¹⁸F značená fludeoxyglukóza) tumorom [16].

Pacienti do 60 rokov sú liečení buď kombinovaným režimom adriamycín (doxorubicín) + bleomycín + vinblastín + dakarbazín - ABVD (6 cyklov) alebo eskalovaným BEACOPP (eBEACOPP) režimom (bleomycín + etopozid + adriamycín (doxorubicín) + cyklofosamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón) (4-6 cyklov), ktoré môžu byť doplnené lokalizovanou rádioterapiou. V prípade ak je dostupné iPET/CT je možné terapeutický režim eskalovať, prípadne deeskalovať v závislosti od DS (Obrázok 1). Pre skupinu pacientov starších ako 60 rokov alebo so zvýšeným rizikom manifestácie pľúcnej toxicity sa odporúča vynechanie bleomycínu v režime ABVD (v terapeutických cykloch 3-6) v prípade negatívneho iPET/CT (DS ≤ 3). Bleomycín je možné nahradiť brentuximabom vedotín (BV) (BV-AVD), vzhľadom na vyšší výskyt neuropatií a hematologických toxicít je potrebné dlhšie sledovanie (v čase vydania ESMO odporúčaní, BV nebol schválený EMA v hodnotenej indikácii). V prípade pacientov dostávajúcich eBEACOPP je možné skrátiť liečbu na 4 cykly v prípade DS ≤ 2 . Pre pacientov starších ako 60 rokov sa režim BEACOPP neodporúča, keďže sa u nich poukázala zvýšená miera úmrtí súvisiacich s terapiou [15].

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) odporúčania reflektujú aj najnovšie výsledky z klinického skúšania BV. Preferovanými režimami sú buď ABVD (2 cykly; následne iPET/CT; ak DS 1-3, tak pokračovať v režime AVD; ak DS 4-5, tak pokračovať v režime eBEACOPP) alebo BV-AVD (6 cyklov, u pacientov starších ako 60 rokov

s opatrnosťou, kontraindikované u pacientov s neuropatiou). U pacientov v dobrom výkonnostnom stave je možné využiť režim eBEACOPP od počiatku terapie [17].

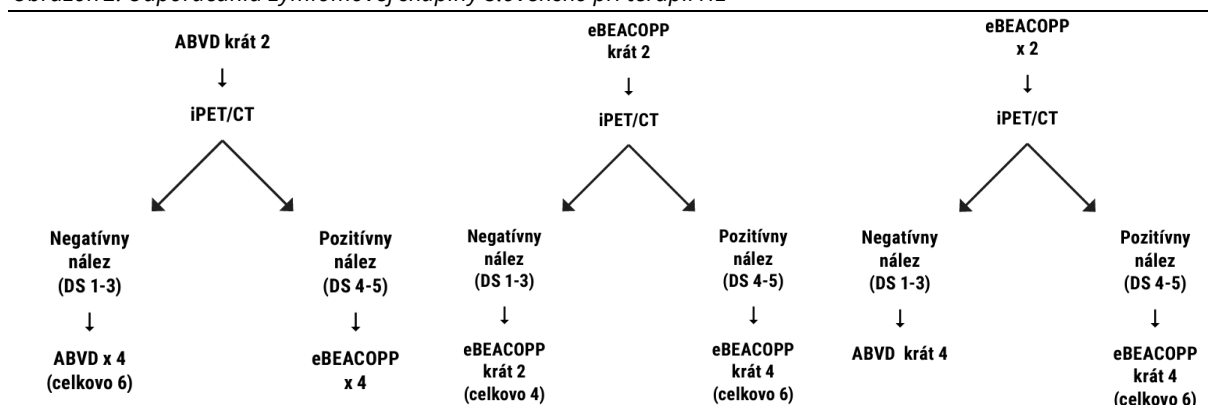
Obrázok 1: ESMO odporúčania pre liečbu pokročilého HL



Zdroj: [15]

Podľa **Lymfómovej skupiny Slovensko** v prípade nedostupnosti iPET/CT je pre pacientov s pokročilým ochorením štandardom podanie 6 (8) cyklov ABVD alebo 6 cyklov eBEACOPP. Indikáciu eBEACOPP je vhodné zvážiť najmä u pacientov s horšou prognózou. Rádioterapia sa podáva na oblasť metabolicky aktívnej, lokalizovanej reziduálnej choroby podľa restagingového PET/CT. V prípade ak je to možné, tak sa odporúča biopsia hypermetabolickej LU pred rádioterapiou. Ak je dostupné iPET/CT tak sa liečba zahajuje podaním dvoch dávok ABVD alebo eBEACOPP. Následne sa vykonáva iPET/CT vyšetrenie. Pri terapii ABVD s DS 1-3 sa pokračuje v 4 cykloch ABVD, ak je iPET/CT nález pozitívny (DS 4-5), tak sa liečba eskaluje podaním 4 cyklov eBEACOPP. Pri prvotnej terapii e-BEACOPP sa u pacientov s DS 1-3 pokračuje buď v dvoch cykloch eBEACOPP, alebo štyroch ABVD. Ak je iPET/CT nález pozitívny (DS 4-5), tak sa v terapii pokračuje 4 cyklami eBEACOPP (Obrázok 2) [1].

Obrázok 2: Odporúčania Lymfómovej skupiny Slovensko pri terapii HL



Zdroj: [1]

Podľa LyL pacienti absolvujú vyšetrenia ako – „CT, PET/CT, množstvo vyšetrení krvi, sono, odber kostnej drene - biopsia, krčné vyšetrenie, chirurgický odber uzliny“. Pacienti uvádzali, že od prejavu prvých príznakov po stanovenie diagnózy uplynulo od 1 mesiaca po 6 mesiacov. Kontroly u onkohematológa sú každé 3 mesiace v prípade remisie počas 2 rokov, od 2 do 5 rokov každý polrok, následne raz za rok, u transplantovaných je to častejšie. Robí sa pravidelný odber krvi, CT, EKG, ECHO, spirometria, raz ročne po transplante kontrolný odber kostnej drene. Niektorí pacienti musia navštevovať aj kardiológa kvôli poškodeniam srdca, gynekológa, zároveň aj kvôli monitorovaniu sekundárnych malignít.

Podľa LyL je kľúčová včasná a presná diagnostika, nakoľko tá môže zabrániť tomu, aby sa pacient dostal do IV. štádia ochorenia.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Brentuximab vedotín (BV)

BV je kovalentne viazaný konjugát protilátky anti-CD30 (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1) s cytotoxínom monometyl auristatínom E (MMAE). Mechanizmus účinku má byť založený na naviazaní protilátky na receptor na povrchu bunky, následnej aktivácii komplexu ADC-CD30 vedúcej ku autofágii. Účinkom lyzozomálnych enzýmov má dochádzať ku hydrolytickému štiepeniu linkeru a k uvoľneniu aktívnej látky MMAE. MMAE sa má naviazať na tubulín a tak má dochádzať ku narušeniu siete mikrotubulov v bunke a následnej aktivácii signálnych dráh, ktoré vedú ku apoptickému zániku bunky [12].

Odporúčaná dávka v kombinácii s chemoterapiou (AVD) je 1,2 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná intravenóznou (i.v.) infúziou počas 30 minút 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu po dobu 6 cyklov. Pre všetkých dospelých pacientov s predtým neliečeným HL, ktorí dostávajú kombinovanú terapiu, sa od prvej dávky odporúča primárna profylaxia s podporou rastového faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (z angl. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF). BV nahrádza bleomycín v najčastejšie používanom terapeutickom režime ABVD, z dôvodu významnej pľúcnej toxicity bleomycínu [18].

Doxorubicín (A) je antracyklínové antibiotikum schopné interkalácie do DNA, stabilizácie komplexu TOP2II (topoizomeraza II)-DNA, čím zabráňuje replikácii buniek. Doxorubicín je na Slovensku zaradený do ZKL (zoznam kategorizovaných liekov) bez indikačného obmedzenia (IO) a jeho použitie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristic, SPC). Odporúčaná dávka doxorubicínu v kombinovanej terapii je 30 – 60 mg/m² intravenózne, podáva sa každé 3 – 4 týždne. Maximálna kumulatívna dávka však nesmie prekročiť 450 – 550 mg/m². V prípade terapie HL je odporúčaná dávka 25 mg/m² podávaná 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu [1, 19, 20].

Vinblastín (V) patrí medzi Vinca alkaloidy, ktoré sa viažu na konce mikrotubúl a spôsobujú ich depolymerizáciu. Interakcia s mikrotubulami indukuje zastavenie bunkového cyklu v G₂M fáze, inhibíciu bunkovej proliferácie a následný apoptický zánik buniek [21]. Vinblastín nie je na Slovensku registrovaný, je hradený zdravotnou poisťovňou (ZP) nad rámec kategorizácie [22]. Vinblastín sa podáva intravenózne a odporúčaná počiatková dávka je 0,1 mg/kg (3,7 mg/m²) intravenózne jedenkrát za týždeň, po ktorej je potrebné skontrolovať počet leukocytov s cieľom zistenia citlivosti pacienta na liečivo. Obvyklá dávka je 5,5 – 7,5 mg/m², priemerná dávka je 0,15 – 0,2 mg/kg alebo 4 – 6 mg/m². V terapii HL je odporúčaná dávka 6 mg/m² podávaná intravenózne 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu [1, 23].

Dakarbazín (D) je proliečivo, ktoré sa účinkom cytochrómu P450 metabolizuje na aktívnu látku. Mechanizmus účinku je založený na alkylácii DNA. Dakarbazín je na Slovensku preplácaný nad rámec kategorizácie [22]. Dakarbazín je v indikácii HL podávaný intravenózne v dávke 375 mg/m² 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu [1, 24, 25].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [26]

EMA odporučila registráciu BV v roku 2012 v sile 50 mg a v súčasnosti sa používa na liečbu CD30+ HL a NHL v nasledovných indikáciách:

- 14.9.2023⁸ spolu s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom u predtým neliečených pacientov s HL v štádiu III alebo IV;
- 19.7.2012 liečba relabovaného alebo refraktérneho HL po autológnej transplantácii kmeňových buniek;
- 26.5.2016 liečba HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie po autológnej transplantácii kmeňových buniek;
- 19.7.2012 liečba relabovaného alebo refraktérneho HL po aspoň dvoch iných liečbach, ak nie je možné využiť autológnu transplantáciu kmeňových buniek alebo kombinovanú chemoterapiu;
- 26.3.2020 v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom na liečbu pacientov s predtým neliečeným anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (angl. Systemic Anaplastic Large cell lymphoma, sALCL);

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

- 19.7.2012 liečba pacientov s relabovaným alebo refraktérnym sALCL;
- 9.11.2017 liečba kožného T-bunkového lymfómu po aspoň jednej predchádzajúcej systémovej liečbe.

BV udelila EMA orphan deznáciu.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [12]

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD).

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), HEM (hematológ)

Navrhovaná indikácia je plne v súlade s indikáciou podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku tak ako je uvedené aj v SPC.

3.2.4. Komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory pre hodnotenie považujeme:

Režim ABVD

Ide o kombinovaný terapeutický režim štyroch liečiv: doxorubicín + bleomycín + vinblastín + dakarbazín. Bleomycín je spojený s významným rizikom toxického účinku na pľúca. V prípade príznakov pľúcnej toxicity treba neodkladne realizovať diagnostické vyšetrenia a zastaviť ďalšie podávanie bleomycínu. Podľa analýzy manažmentu liečby pacientov s HL dodanom DR, predstavuje tento režim [redacted] % podiel na liečbe pacientov. [redacted]

[redacted]. Dominanciu tohto liečebného režimu potvrdzuje aj analýza Lymfómovej skupiny Slovensko, ktorá preukázala 94 % podiel u pacientov s HL (bez špecifikácie fenotypu a štádia) (Obrázok 3). Liečba ABVD je súčasťou medzinárodných odporúčaní ESMO a NCCN, zároveň je podľa Lymfómovej skupiny Slovensko používaný v klinickej praxi na Slovensku. Liečebný cyklus trvá 28 dní a liečivá sú v ňom podávané intravenózne 1. a 15. deň cyklu. Podľa vyjadrenia všetkých troch odborníkov, režim ABVD predstavuje relevantný komparátor.

Bleomycín (B) je glykopeptidové antibiotikum, ktoré sa viaže na DNA kovalentne a čiastočne interkalačne. Bleomycín naviazaný na DNA je schopný sa koordinovať chelátovým spôsobom na ión železa, pričom šieste koordinačné miesto obsadzuje molekula kyslíka [27, 28]. Tvorbou koordinačnej väzby dochádza ku aktivácii molekuly kyslíka a následnej tvorbe voľných radikálov poškodzujúcich DNA. Bleomycín je na Slovensku registrovaný, ale nie je zaradený do ZKL, je hradený ZP nad rámec kategorizácie [22]. Bleomycín je v kombinovanej terapii HL podávaný intravenózne v dávke 10 mg/m² čo odpovedá 10 000 IU/m² 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu [1].

Dávkovanie doxorubicínu je 25 mg/m², vinblastínu 6 mg/m² a dakarbazínu 375 mg/m² intravenózne v 1. a 15. deň 28-dňového cyklu.

Obrázok 3: Zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v prvej línii terapie u pacientov s CD30+ HL (36 pacientov, ktorý zahájili liečbu v roku 2020), pričom A+AVD predstavuje režim BV-AVD (A) a u pacientov s HL bez špecifikácie fenotypu vo všetkých štádiách (311 pacientov, analýza z roku 2018 vykonaná na súbore pacientov zaradených do registra Slovlymp) (B)



Zdroj: [2, 12]

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

Režim eBEACOPP

Ide o kombinovaný terapeutický režim zložený zo siedmych liečiv: bleomycín + etopozid + doxorubicín + cyklofosamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón. Liečba režimom eBEACOPP vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta, dostupnosť akútnej zdravotnej starostlivosti a dostatočné skúsenosti s manažmentom febrilnej neutropénie. Režim sa nepodáva pacientom starším ako 60 rokov. Podľa analýzy poskytnutej DR, [redacted] % pacientov sa v roku 2020 liečilo týmto režimom, [redacted]. Podľa analýzy Lymfómovej skupiny je podiel pacientov s HL liečených týmto režimom 3,1 % (súčet všetkých percentuálnych podielov pacientov liečených režimom eBEACOPP, bez špecifikácie fenotypu a štádia) (Obrázok 3). Výrazne nižšie zastúpenie eBEACOPP režimu v klinickej praxi môže byť zapríčinené obavou z vyššej toxicity a pravdepodobne limitovanou dostupnosťou prokarbazínu na väčšine slovenských pracovísk [1, 2]. Dostupnosť je obmedzená tým, že liek nie je registrovaný, ale MZ SR vydalo skupinové povolenie na terapeutické použitie tohto lieku pre potreby zdravotníckych zariadení v SR. MZ povolilo na obdobie 1.6.2023 do 30.11.2023 terapeutické použitie 50 balení lieku Natulan cps 50x50 mg s obsahom tejto účinnej látky [29]. Režim eBEACOPP prináša vyššie prínosy z pohľadu predĺženia PFS oproti režimu ABVD, zlepšenie v ukazovateli OS sa však nepreukázal zároveň režim vykazuje horší bezpečnostný profil. Liečebný cyklus trvá 21 dní [12, 30].

Bleomycín (B) sa podáva v režime eBEACOPP intravenózne ôsmy deň 21 dňového cyklu v dávke 10 mg/m² čo odpovedá 10 000 IU/m² [1, 31]. Liek nie je zaradený do ZKL, je hrađený nad rámec kategorizácie [22].

Etopozid (E) je liečivo zo skupiny epipodofylotoxínov inhibujúcich TOPOII a spôsobujúcich tak zlomy v DNA. Etopozid je kategorizovaný v dvoch silách 100 mg a 200 mg. Odporúčaná dávka v kombinovanom chemoterapeutickom režime HL je 200 mg/m² podaných intravenózne medzi prvým až tretím dňom 21 dňového terapeutického cyklu [1, 32]. Etopozid je na Slovensku kategorizovaný bez indikačného obmedzenia [36].

Cyklofosamid (A, adriamycín) je proliečivo, ktoré sa metabolicky premieňa na účinnú látku s alkylačným mechanizmom účinku fosforamid-*N*-yperit, ktorý vytvára nezvratné poškodenia DNA, čo následne vedie ku zániku buniek. Odporúčaná dávka v kombinovanej terapii je 1 250 mg/m² intravenózne podaná v prvý deň terapeutického cyklu [1, 33, 34]. Cyklofosamid je na Slovensku kategorizovaný bez indikačného obmedzenia [36].

Vinkristín (O, oncovin) patrí medzi Vinca alkaloidy s mechanizmom účinku inhibície tvorby mikrotubúl. Vinkristín nie je na Slovensku registrovaný, jeho použitie je povolené MZ a je hrađený poisťovňami nad rámec kategorizácie [22]. Odporúčaná dávkovanie v kombinovanom terapeutickom režime je 1,4 mg/m² intravenózne v ôsmy deň cyklu [1, 33].

Prokarbazín (P) sa viaže kovalentne na DNA ako alkylačné činidlo, čo vedie ku nevratnému poškodeniu DNA a následnému zániku bunky. Prokarbazín nie je registrovaný na Slovensku, ale niektoré zariadenia na Slovensku

majú povolenie na jeho terapeutické použitie. V kombinovanom terapeutickom režime je dávkovanie 100 mg/m² per orálne v priebehu prvého až siedmeho dňa terapeutického cyklu [1, 29, 33].

Prednizón (P) je glukokortikoid, vplývajúci na metabolizmus sacharidov, lipidov a bielkovín s antiflogistickým účinkom. Prednizón má vplyv na proapoptické signálne dráhy. Dávkovanie je 40 mg/m² perorálne v priebehu prvého až štrnásteho dňa cyklu [1, 35]. Prednizón je na Slovensku kategorizovaný bez indikačného obmedzenia [36].

Režim nepovažujeme za relevantný komparátor, vzhľadom na jeho nízke zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku a nedostupnosť prokarbazínu na niektorých pracoviskách v SR. Dvaja z troch odborníkov uviedli, že režim eBEACOPP sa v klinickej praxi využíva u pacientov mladších ako 60 rokov. Zdôraznili však jeho riziká pre pacientov a taktiež že uprednostňujú terapiu riadenú podľa iPET vyšetrenia.

Režim COPP

Ide o kombinovaný terapeutický režim, pri ktorom sa pacientovi podáva cyklofosfamid, vinkristín, prokarbazín a prednizón. Režim nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže nie je odporúčaný medzinárodnými onkologickými spoločnosťami a má zanedbateľné zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku.

Bendamustín + prednizón

Režim nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže nie je odporúčaný medzinárodnými onkologickými spoločnosťami a má zanedbateľné zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu ZP za 50 mg plc ifc balenie Adcetris vo výške 3 055,89 eur [12], v súlade s úhradou v ZKL k 8/2023 [36]. Úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- V dobe práce na hodnotení NICE nepublikoval hodnotenie (NICE aktuálne pracuje na hodnotení) liečiva BV v uvedenej indikácii[37].
- V ČR nie je v predmetnej indikácii Adcetris hradený.

Na Slovensku je aktuálne hradené 50 mg plc ifc balenie Adcetris. Presné znenie indikačného obmedzenia uvádzame nižšie [36]:

- a) na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) po transplantácii vlastných kmeňových buniek (ASCT) alebo po najmenej dvoch predchádzajúcich liečbách, ak ASCT alebo multiagentná chemoterapia neprichádza do úvahy,
- b) na liečbu dospelých pacientov s CD30+ HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie choroby po ASCT,
- c) na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (sALCL),
- d) na liečbu dospelých pacientov s CD30+ kožným T-bunkovým lymfómom (CTCL) po aspoň jednej predchádzajúcej systémovej liečbe.
- e) v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným sALCL v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku.

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava, vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s. Košice, na Klinike hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ), HEM (hematológ)

BV nespĺňa podmienky definované v §7 ods. 5 písmena c, keďže je dostupná iná medicínska intervencia zaradená do ZKL, ktorá má potvrdenú účinnosť výsledkami klinických skúšok a zároveň ani liečba BV neprináša zlepšenie o 30 % v primárnom klinickom ciele.

Na základe údajov zo ZP pre Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI) je úhrada za jedno balenie lieku Adcetris nižšia ako je uvedená v ZKL. Predpokladáme, že ZP majú s DR uzatvorené zmluvy upravujúce výšku úhrady.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [12]

DR predpokladá prínos BV v režime BV-AVD na základe výsledkov klinickej štúdie ECHELON-1 (NCT01712490), v ktorej bol režim BV-AVD porovnaný s režimom ABVD. DR očakáva zlepšenie v ukazovateľoch mPFS, PFS a OS, pri súčasnej eliminácii toxických účinkov bleomycínu na pľúca. DR predpokladá dobrú toleranciu liečby. Vyššiemu výskytu periférnej neuropatie, neutropénie a febrilných komplikácií sa podľa DR dá zabrániť profylaktickým podávaním rastových faktorov G-CSF.

DR predpokladá nižšiu potrebu podania následnej onkologickej liečby pri režime BV-AVD voči ABVD.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba brentuximabom vedotín (BV) v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (režim BV-AVD) **dosiahla v ukazovateľoch OS a mPFS v predmetnej indikácii štatisticky a klinicky významné prínosy** v porovnaní s komparátorom ABVD (doxorubicín, bleomycín, vinblastín a dakarbazín) na základe výsledkov randomizovanej klinickej štúdie ECHELON-1.

Pri mediáne sledovania 73,0 mesiacov liečba režimom BV-AVD viedla k zvýšeniu 6-ročnej miery **celkového prežívania (OS)** v porovnaní s komparátorom ABVD z 89,4 % na 93,9 % (**HR = 0,59 (95 % CI; 0,40 - 0,88)**). Pri uvedenom mediáne sledovania nebol dosiahnutý medián OS.

Pri mediáne sledovania 24,6 mesiacov došlo k zvýšeniu 2-ročnej miery **mPFS (modifikované prežitie bez progresie)**, definované ako čas od randomizácie po progresiu ochorenia, smrť z akejkoľvek príčiny a potvrdenia nekompletnej odpovede na liečbu) oproti komparátoru ABVD zo 77,2 % na 82,1 %, s **HR = 0,77 (95 % CI; 0,60 - 0,98)**.

Post-hoc analýza exploračného ukazovateľa **prežívania bez progresie (PFS)** preukázala štatisticky významný prínos pri mediáne sledovania 72,6 mesiacov. Došlo ku navýšeniu 6 ročnej miery PFS zo 74,5 % na 82,3 %, s **HR = 0,68 (95 % CI; 0,53 - 0,86)**.

Analýza subpopulácie pacientov v štádiu IV (vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie) ochorenia preukázala štatisticky signifikantné a číselne vyššie prínosy v ukazovateľoch OS a mPFS v porovnaní s populáciou pacientov, ktorých bol úmysel liečiť. Zistené **HR (OS) = 0,48 (95 % CI; 0,29 - 0,80)**, **HR (mPFS) = 0,71 (95 % CI; 0,53 - 0,96)** a z post-hoc analýzy ukazovateľa **PFS je HR = 0,72 (95 % CI; 0,53 - 0,96)**.

Bezpečnostný profil intervencie BV-AVD bol horší ako profil komparátora ABVD, nakoľko bol zaznamenaný vyšší výskyt AE (výskyt závažných AE bol 43 % vs. 27 %). Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti v intervenčnom ramene BV-AVD boli neutropénia a febrilná neutropénia. **Kvalita života** v ramene s intervenciou BV-AVD bola v priebehu liečby číselne nižšia ako v ramene s komparátorom ABVD, rozdiel však nedosiahol klinicky relevantnú hodnotu. Po ukončení liečby sa kvalita života pacientov vrátila na východiskovú úroveň alebo bola ešte vyššia.

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie ECHELON-1 je podľa NIHO dostatočná, výsledky sú však spojené s rizikom neistoty primárne z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie. **Prínosy BV-AVD boli preukázané len u pacientov s ECOG PS (výkonnostný status, angl. performance status podľa angl. Eastern Cooperative**

Oncology Group) 0-1, nakoľko pacienti s PS >2 neboli do štúdie zaradení a podiel pacientov s PS 2 predstavoval iba 4%. Odporúčame na zváženie doplnenie tohto kritéria do IO.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidity

- **mPFS** (z angl. modified progression-free survival; modifikované prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po prvú zdokumentovanú progresiu ochorenia, smrť z akejkoľvek príčiny alebo do podania následnej liečby u pacientov, u ktorých nezávislá komisia potvrdila nekompletnú odpoveď na liečbu. Za nekompletnú odpoveď na liečbu sa považoval nález $DS \geq 3$ podľa PET vyšetrenia. Za dátum mPFS udalosti sa považuje dátum nálezu nekompletnej odpovede podľa PET vyšetrenia.
- **PFS** (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Progresia ochorenia je definovaná ako vznik novej lézie, alebo zväčšenie o $\geq 50\%$ u predtým postihnutej lézie.

Kvalita života

- **EORTC QLQ-30** (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré mapujú kvalitu života pacienta za uplynulý týždeň. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (RCTs, z angl. randomised controlled trials), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ HL v štádiu IV. Definovaným kritériám zodpovedala iba jedna štúdia (viď Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01712490	ECHELON-1	BV + AVD	ABVD	664:670	1/2026*

* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [38]

Popis klinickej štúdie ECHELON-1 [38]

Základná charakteristika štúdie

ECHELON-1 je medzinárodná multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnáva účinnosť a bezpečnosť liečiva BV v kombinácii s AVD voči režimu ABVD v terapii cHL. V štúdiu bolo randomizovaných 1334 pacientov do dvoch ramien v pomere 1:1. V intervenčnom ramene bolo 664 pacientov, ktorí dostávali BV v dávke 1,2 mg/kg, doxorubicín 25 mg/m², vinblastín 6 mg/m² a dakarbazín 375 mg/m². BV bol podávaný hodinu po podaní AVD v priebehu 30 minút. Dávkovanie BV mohlo byť znížené na 0,9 mg/kg ak sa prejavila u pacientov periférna neuropatia stupňa 2 a 3, v prípade stupňa 4 sa odporúčalo ukončiť liečbu BV. V porovnávacom ramene bolo 670 pacientov, ktorí boli liečení doxorubicínom v dávke 25 mg/m², bleomycínom 10 U/m², vinblastínom 6 mg/m² a dakarbazínom 375 mg/m². V oboch ramenách boli liečivá podávané intravenózne v 1. a 15. deň každého 28 dňového cyklu po dobu maximálne 6 cyklov.

Primárnym ukazovateľom štúdie bolo modifikované PFS (mPFS). Tento ukazovateľ monitoruje účinnosť terapie a zahŕňa tri možné spôsoby zlyhania liečby – progresiu ochorenia, smrť alebo nedostatočnú odpoveď na liečbu. Bola vykonaná aj *post-hoc* analýza PFS. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom štúdie bolo OS.

Na konci druhého liečebného cyklu pacienti absolvovali PET/CT vyšetrenie. V prípade, ak pacienti mali DS = 5, tak podľa uváženia ošetrojúceho lekára mohli prejsť na alternatívnu prvolíniovú terapiu. Táto zmena terapie však nebola považovaná za udalosť posudzovanú v ukazovateli mPFS.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Takeda Pharmaceutical (Millennium Pharmaceuticals).

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie.

Do štúdie boli **zaradení** predtým neliečení pacienti od 18 rokov s potvrdeným cHL v štádiu III a IV. Výkonnostný status pacienta podľa ECOG (Východná kooperatívna onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) musel byť nižší, alebo rovný 2.

Zo štúdie boli **vyradení** pacienti s NLPHL, s cerebrálnym/meningeálnym ochorením, pacienti s motorickou alebo senzoricou periférnou neuropatiou. Zo štúdie boli vyradení aj pacienti s potvrdenou HIV infekciou, aktívnou hepatitídou C a B.

Opis populácie zo štúdií.

Medián veku pacienta v štúdiu bol 36 rokov (interval 18 - 83 rokov). Zastúpenie mužov bolo 58 % (57 % v intervenčnom a 59 % v porovnávacom ramene). Štádium ochorenia III malo 36 % pacientov a IV 64 % v čase zaradenia do štúdie. Výkonnostný status ECOG 0 malo 57 % pacientov, 1 malo 39 % a 2 malo 4 % pacientov. Kaukazské etnikum tvorilo v priemere 83,5 % z populácie pacientov.

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinickej štúdiu ECHELON-1 boli vykonávané priebežne. Analýza modifikovaného prežívania bez progresie bola vykonaná s mediánom sledovania 24,6 mesiacov. Doposiaľ najnovšou analýzou celkového prežívania a zároveň prežívania bez progresie je analýza s mediánom dĺžky sledovania 72,6 mesiacov. Prehľad vykonaných analýz je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5 Časový prehľad publikovaných analýz výsledkov štúdie ECHELON-1

Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát (DCO, z angl. data cut-off)	Zdroj	Dátum publikovania
Morbidity (mPFS)			
24,6 mesiacov	20.4.2017	[39]	2018
Morbidity (PFS, post-hoc)			
37,1 mesiacov	15.10.2018	[41]	2020
60,9 mesiacov	14.9.2020	[42]	2021
72,6 mesiacov	1.6.2021	[40]	2022
Mortalita (OS)			
24,6 mesiacov	20.4.2017	[39]	2018
73,0 mesiacov	1.6.2021	[40]	2022

Zdroj: [39, 40, 41, 42]

4.2.3. Výsledky BV-AVD v porovnaní s ABVD

Mortalita (D0001) [39, 40]

Liečba BV-AVD viedla u populácie pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) ku zvýšeniu 6-ročnej miery prežívania na 93,9 % (95% CI (interval spoľahlivosti, z angl. confidence interval); 91,6 – 95,5) oproti hodnote 89,4 % (95 % CI; 86,6 – 91,7) pri liečbe ABVD. Tento efekt je štatisticky významný, so zisteným HR = 0,59 (95 %CI; 0,40 – 0,88). Kaplan-Meierova krivka pri mediáne sledovania 73,0 mesiacov pre obe ramená je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 4). Medián OS nebol v čase poslednej analýzy dosiahnutý. Podrobnosti o výsledkoch z ITT populácie pacientov sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Z vykonanej analýzy subpopulácie pacientov v IV. štádiu (vzhľadom na navrhované IO) vyplýva, že 6-ročná miera prežívania v ramene s BV-AVD bola 94,9 % (95 % CI; 92,2 % – 96,7 %) a v ramene ABVD 88,8 % (95 % CI; 85,1 % – 91,6 %) so zisteným HR = 0,48 (95 % CI; 0,29 – 0,80).

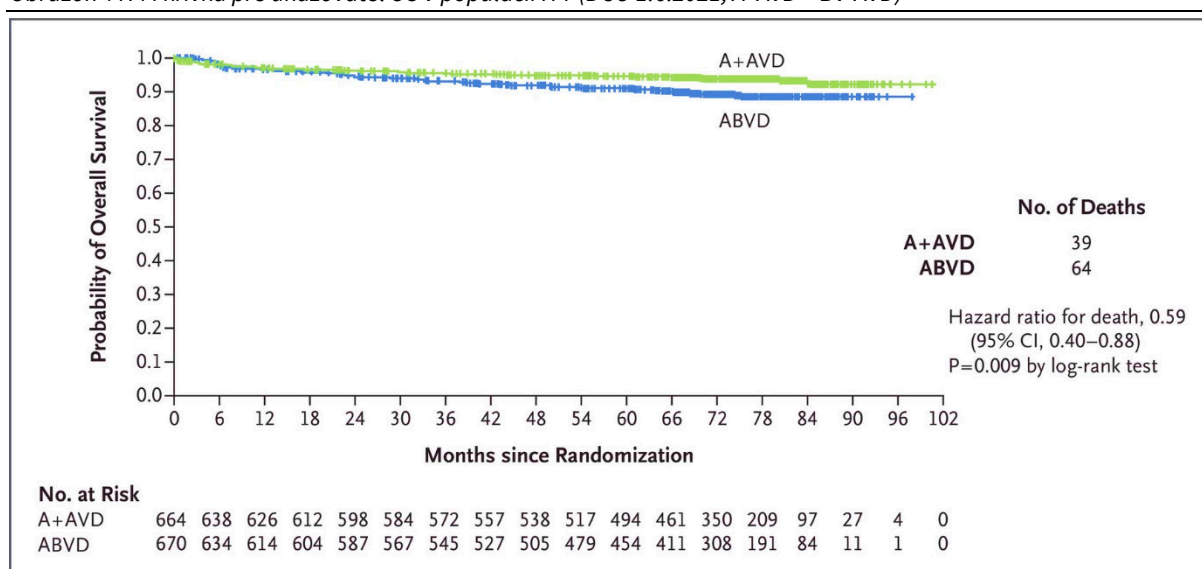
Tabuľka 6 Výsledky klinickej štúdie ECHELON-1 v ukazovateli mortalita.

	BV-AVD (664)	ABVD (670)	BV-AVD (664)	ABVD (670)
Čas analýzy ¹	24,6 mesiacov		73,0 mesiacov	
Miera OS	96,6 % ²	94,2 % ²	93,9 % ³	89,4 % ³
Pacienti s udalosťou	28	39	39	64
OS HR	0,73 (95 % CI; 0,45 – 1,18; p = 0,20)		0,59 (95 % CI; 0,40 – 0,88; p = 0,009)	

¹čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania, ²2-ročná miera OS, ³6-ročná miera OS

Zdroj: [39, 40]

Obrázok 4 K-M krivka pre ukazovateľ OS v populácii ITT (DCO 1.6.2021, A+AVD = BV-AVD)



Zdroj: [40]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [39, 40, 41, 42]

V populácii ITT pacientov liečených BV-AVD bolo pozorované zlepšenie mPFS v porovnaní s ABVD, 2-ročná miera mPFS sa predĺžila zo 77,2 % na 82,1 %. Zlepšenie bolo štatisticky významné s nezávislou komisiou vyhodnoteným (z angl. Independent review committee, IRC) HR = 0,77 (0,60 – 0,98; p = 0,04). Vyhodnotenie mPFS skúšajúcim (z angl. assessed by investigator, AI) poskytlo HR = 0,72 (95 % CI, 0,57 – 0,91; p = 0,006). Kaplan-Meierove krivky pri mediáne sledovania 24,6 mesiacov pre obe ramená sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 5 vyhodnotená IRC a Obrázok 6 vyhodnotená skúšajúcim). V subpopulácii pacientov v IV. štádiu bolo HR = 0,71 (95 % CI; 0,53 – 0,96).

DR vo farmako-ekonomickom modeli využíva údaje o mPFS vyhodnotené skúšajúcim s mediánom sledovania 73 mesiacov. Výsledky tohto DCO na tomto mieste nereportujeme, keďže NIHO disponuje len KM krivkou bez detailnejšieho popisu výsledkov, keďže neboli publikované. Podrobnejšia diskusia je v časti 5.2.3.

Post-hoc analýza PFS preukázala taktiež superioritu režimu BV-AVD voči ABVD. 6-ročná miera PFS sa zvýšila zo 74,5 % na 82,3 % s HR = 0,68 (95 % CI; 0,53 – 0,86). Kaplan-Meierova krivka pre ukazovateľ PFS pri mediáne sledovania 72,6 mesiacov pre obe ramená je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 7). Podrobnosti o výsledkoch v ITT populácii sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). 6-ročná miera PFS v subpopulácii pacientov v IV. štádiu sa zvýšila zo 73,8% v ramene s ABVD na 80,6 % v ramene s intervenciou BV-AVD a zistené HR = 0,72 (95 % CI; 0,53 – 0,96).

Tabuľka 7 Výsledky klinickej štúdie ECHELON-1 v ukazovateli morbidita.

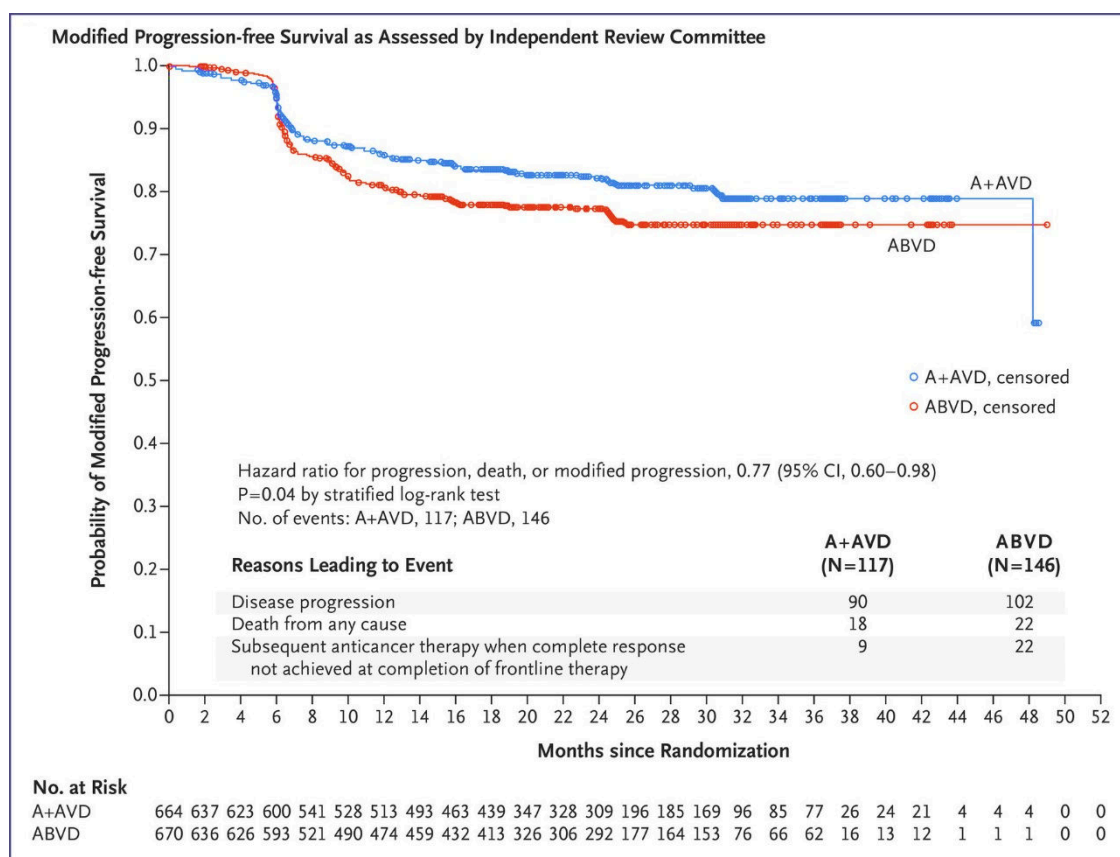
	BV-AVD (664)	ABVD (670)	BV-AVD (664)	ABVD (670)	BV-AVD (664)	ABVD (670)
mPFS¹						
Čas analýzy*	24,6 mesiacov					
2-ročná miera mPFS	82,1 %	77,2 %				
Pacienti s udalosťou	117	146				
mPFS HR	0,77 (95 % CI; 0,60 – 0,98; p = 0,04)					
PFS						
Čas analýzy*	37,1 mesiacov		60,9 mesiacov		72,6 mesiacov	
Miera PFS	83,1 % ²	76,0 % ²	82,2 % ³	75,3 % ³	82,3 % ⁴	74,5 % ⁴
PFS HR	0,70 (95 % CI; 0,55 – 0,90; p = 0,005)		0,68 (95 % CI; 0,53 – 0,83; p = 0,0017)		0,68 (95 % CI; 0,53 – 0,86)	

¹DR v modeli využíva mPFS dáta vyhodnotené skúšajúcim s mediánom sledovania 73 mesiacov, ²3-ročná miera PFS, ³5-ročná miera PFS,

⁴6-ročná miera PFS

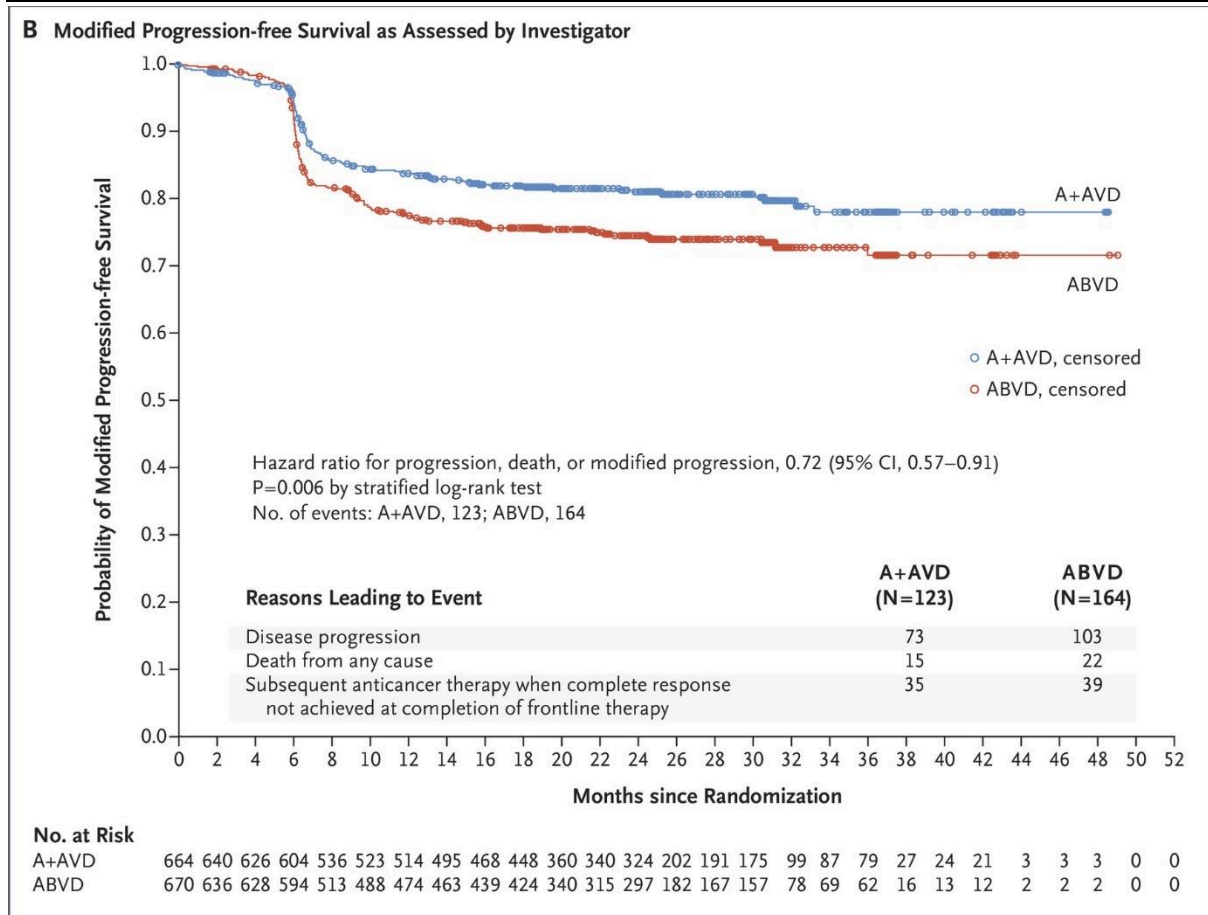
Zdroj: [39, 40, 41, 42]

Obrázok 5 K-M krivka pre ukazovateľ mPFS v ITT populácii podľa nezávislej kontrolnej komisie (DCO 20.4.2017, A+AVD = BV-AVD)



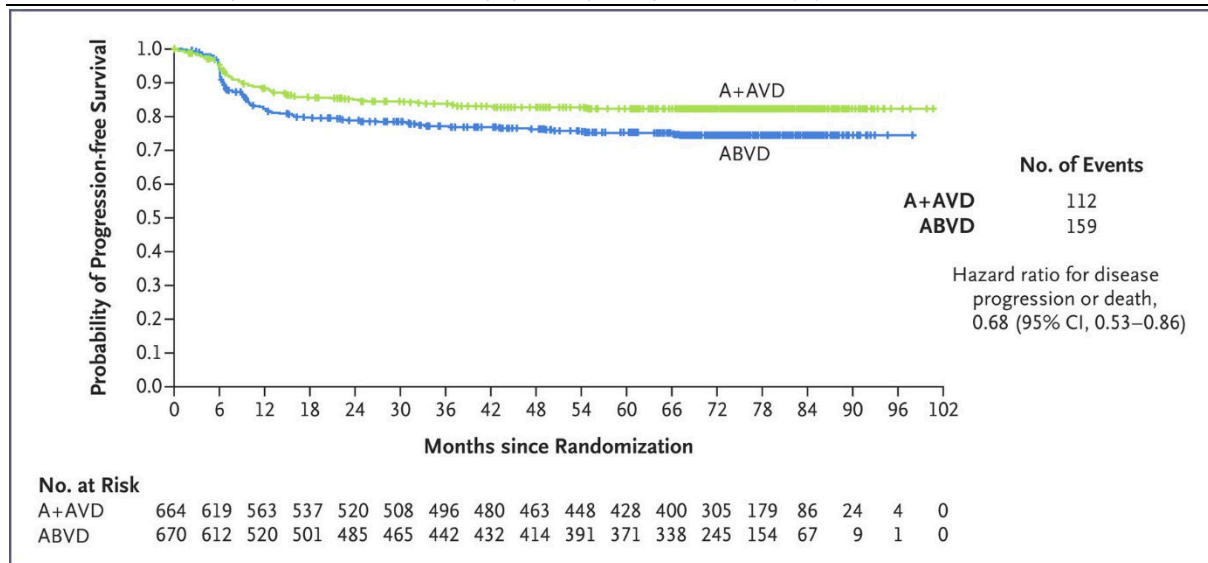
Zdroj: [39]

Obrázok 6 K-M krivka pre ukazovateľ mPFS v ITT populácii vyhodnotené skúšajúcim (DCO 20.4.2017, A+AVD = BV-AVD)



Zdroj: [39]

Obrázok 7 K-M krivka pre ukazovateľ PFS v ITT populácii podľa post-hoc analýzy (DCO 1.6.2021, A+AVD = BV-AVD)



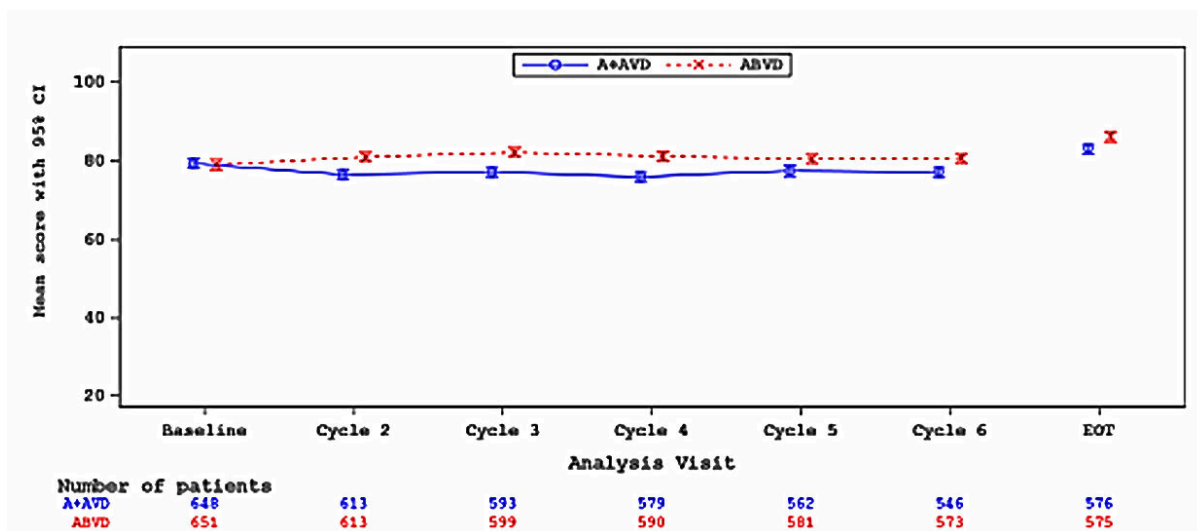
Zdroj: [40]

Kvalita života (D0012, D0013)

Pacienti v štúdií vyplňali dotazník EORTC QLQ-30 pri skríningu, prvý deň každého terapeutického cyklu (pred všetkými procedúrami spojenými so štúdiou) a 30 dní po ukončení prvolíniovej terapie.

Priemerné súhrnné skóre bolo v čase liečby nižšie v ramene s intervenciou BV-AVD ako v ramene s komparátorom ABVD (Obrázok 8). V priebehu sledovania pacientov (z angl. follow-up) po liečbe sa skóre vrátilo na východiskovú úroveň, prípadne sa aj zlepšilo [30].

Obrázok 8 Vývoj priemerného súhrnného skóre dotazníka EORTC QLQ-30 v priebehu terapie



Zdroj: [30]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť BV-AVD v porovnaní s ABVD bola hodnotená na základe klinickej štúdie ECHELON-1, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Porovnanie bolo vykonané na populácii pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby.

4.3.3. Výsledky BV-AVD v porovnaní s ABVD

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [39]

V oboch ramenách štúdie bol medián počtu podaných terapeutických cyklov 6. V BV-AVD ramene absolvovalo všetkých 6 terapeutických cyklov 89,3 % pacientov a ABVD ramene 90,7 % pacientov.

V intervenčnom ramene BV-AVD malo viac pacientov nežiaduce udalosti a taktiež nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, ako v ramene s komparátorom ABVD. Taktiež bol potrebný vyšší počet hospitalizácií (37 % vs. 28 %). Takmer všetci pacienti v štúdií mali nejakú nežiaducu udalosť (BV-AVD 99 % a ABVD 98 %). Nežiaduce udalosti stupňa 3 a vyššieho boli zaznamenané u 83 % pacientov v ramene BV-AVD a 66 % v ramene ABVD. Závažné

nežiaduce udalosti malo v intervenčnom ramene 43 % pacientov a v ramene s komparátorom 27 % pacientov. Nežiaduce udalosti priamo súvisiace s liečbou boli zaznamenané u 97 % pacientov v ramene BV-AVD a 94 % pacientov v ramene ABVD. Bolo zaznamenaných 8 úmrtí v ramene BV-AVD z dôvodu nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou a v ramene s ABVD 7 úmrtí.

Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti v intervenčnom ramene BV-AVD boli neutropénia a febrilná neutropénia. Neutropénia 3. a vyššieho stupňa sa prejavila u 54 % pacientov v intervenčnom ramene, oproti 39 % v porovnávacom ramene. Incidencia vážnej febrilnej neutropénie bola taktiež výrazne vyššie v ramene s hodnotenou intervenciou (19 % vs. 8 %). Po prijatí 75 % pacientov do klinickej štúdie bezpečnostný výbor odporučil profylaxiu neutropénie faktormi stimulujúcimi kolónie granulocytov (G-CSF) pre pacientov, ktorí sa budú liečiť režimom BV-AVD. Táto profylaxia viedla ku zníženiu incidencie neutropénie a febrilnej neutropénie. Taktiež vyšší počet neuropatií sa pozoroval v intervenčnom ramene. Z pacientov liečených BV-AVD prerušilo liečbu 10 % a z pacientov liečených ABVD 4 % z dôvodu periférnej neuropatie. Prehľad nežiaducich udalostí v štúdiu ECHOLON-1 je sumarizovaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 Prehľad najčastejších nežiaducich udalostí v štúdiu ECHOLON-1 podľa typu a závažnosti

	BV-AVD		ABVD	
	Akékoľvek	≥ stupeň 3	Akékoľvek	≥ stupeň 3
Neutropenia	382 (58 %)	357 (54 %)	295 (45 %)	260 (39 %)
Nevolnosť	348 (53 %)	20 (3 %)	371 (56 %)	7 (1 %)
Zápcha	279 (42 %)	11 (2 %)	241 (37 %)	4 (< 1 %)
Zvracanie	216 (33 %)	23 (3 %)	183 (28 %)	9 (1 %)
Únava	211 (32 %)	19 (3 %)	211 (32 %)	7 (1 %)
Periférna senzorká neuropatia	189 (29 %)	31 (5 %)	111 (17 %)	3 (< 1 %)
Hnačka	181 (27 %)	19 (3 %)	121 (18 %)	5 (< 1 %)
Horúčka	179 (27 %)	19 (3 %)	147 (22 %)	13 (2 %)
Periférna neuropatia	174 (26 %)	27 (4 %)	85 (13 %)	6 (< 1 %)
Alopecia	173 (26 %)	1 (< 1 %)	146 (22 %)	0
Chudnutie	148 (22 %)	6 (< 1 %)	40 (6 %)	1 (< 1 %)
Bolesť brucha	142 (21 %)	21 (3 %)	65 (10 %)	4 (< 1 %)
Anémia	140 (21 %)	54 (8 %)	67 (10 %)	25 (4 %)
Stomatitída	138 (21 %)	10 (2 %)	104 (16 %)	3 (< 1 %)
Febrilná neutropénia	128 (19 %)	128 (19 %)	52 (8 %)	52 (8 %)
Znížený počet neutrofilov	86 (13 %)	83 (13 %)	79 (12 %)	67 (10 %)

Zdroj: [39, 40]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [18]

BV sa v kombinovanom terapeutickom režime (BV-AVD) podáva intravenóznou infúziou počas 30 minút 1. a 15. deň 28 dňového terapeutického cyklu po dobu 6 cyklov pod dohľadom lekára so skúsenosťami s podávaním liekov proti rakovine. Pre všetkých dospelých pacientov s predtým neliečeným HL, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu BV-AVD, sa od prvej dávky odporúča primárna profylaxia s podporou rastového faktora (G-CSF). Ak sa prejaví periférna senzorká alebo motorická neuropatia stupňa 2, je potrebné znížiť dávkovanie na 0,9 mg/kg až na maximálne 90 mg každé dva týždne. V prípade neuropatie stupňa 3 je potrebné odložiť liečbu a po znížení závažnosti na stupeň 2 je možné pokračovať v terapii so zníženou dávkou. Prerušenie liečby sa odporúča pri stupni 4.

Ženy v reprodukčnom veku by mali počas liečby BV a ešte 6 mesiacov po nej používať dve účinné metódy antikoncepcie. Mužom liečeným týmto liekom sa preto odporúča nechať si pred liečbou zamraziť a uložiť vzorky spermy. Mužom liečeným týmto liekom sa zároveň neodporúča splodiť dieťa v období počas liečby a ešte minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke.

Podávanie liečiva je spojené s nasledovnými ďalšími vážnymi rizikami pre pacienta: Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (reaktivácia John Cuninghama vírusu s následnou infekciou CNS), pankreatitída, pneumonitída, intersticiálna pľúcna choroba, syndrómu akútnej respiračnej tiesne a závažné kožné nežiaduce reakcie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba intervenciou BV-AVD v porovnaní s komparátorom ABVD preukázala na základe výsledkov RCT ECHELON-1 v predmetnej populácii pacientov klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy. Pri mediáne sledovania 73,0 mesiacov nebol dosiahnutý medián OS. Preukázalo sa štatisticky významné zvýšenie 6-ročnej miery OS z 89,4 % (ABVD) na 93,9 % (BV-AVD) s HR (OS) = 0,59 (95 % CI; 0,40-0,88; $p = 0,009$). Pri mediáne sledovania 24,6 mesiacov malo v intervenčnom ramene 117 pacientov udalost' definovanú ukazovateľom morbidít mPFS (progresia ochorenia, smrť alebo neúplná klinická odpoveď na liečbu) a 146 pacientov v ramene s komparátorom. Preukázalo sa štatisticky významné zvýšenie 2 ročnej miery mPFS zo 77,2 % na 82,1 % s HR (mPFS) = 0,77 (95 % CI; 0,60 – 0,98; $p = 0,04$). *Post-hoc* analýza ukazovateľa PFS preukázala štatisticky významný prínos pri mediáne sledovania 72,6 mesiacov. Došlo ku navýšeniu 6 ročnej miery PFS zo 74,5 % na 82,3 % so zisteným HR (PFS) = 0,68 (95 % CI; 0,53-0,86). Štatisticky významný prínos intervencie BV-AVD sa potvrdil aj pre subpopuláciu pacientov v IV. štádiu vzhľadom na navrhované IO.

Liečba hodnotenou intervenciou BV-AVD v klinickej štúdii ECHELON-1 bola spojená s vyššou mierou výskytu nežiaducich udalostí v porovnaní s liečbou komparátorom ABVD. Najvýznamnejšou nežiaducou udalosťou bola afebrilná neutropénia, ktorej incidencia sa znížila zavedením profylaxie G-CST. Liečbu z dôvodu neuropatie prerušilo v intervenčnom ramene 10 % pacientov a v ramene s komparátorom 4 % pacientov. V ramene s hodnotenou intervenciou bola taktiež vyššia miera hospitalizácií, 37 % voči 28 % v ramene s komparátorom. Podľa EMA sa závažné nežiaduce udalosti vyskytovali častejšie u populácie pacientov v štádiu III v porovnaní s pacientmi v klinickom štádiu IV. Vo všeobecnosti je toxicita režimu BV-AVD významná, porovnateľná však s režimom ABVD a pomer benefítov a rizík ju v tejto subpopulácii pacientov pozitívny [26].

V priebehu liečby bola kvalita života pacientov liečených BV-AVD vo všeobecnosti nižšia ako pacientov liečených ABVD. Rozdiely medzi oboma ramenami však boli nižšie ako definovaná hranica významnosti 10 bodov, čiže rozdiely neboli klinicky významné. Po ukončení liečby BV-AVD sa kvalita života pacientov vrátila na pôvodnú úroveň, prípadne zlepšila.

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie ECHELON-1 je podľa NIHO vysoká, výsledky sú však spojené s rizikom neistoty primárne z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie. Prínosy BV-AVD boli preukázané len u pacientov s ECOG PS 0-1, pacienti s PS >2 neboli do štúdie zaradení. Zároveň pacienti s PS 2 tvorili len 4 % z populácie pacientov v oboch ramenách štúdie. Odporúčame na zväženie doplnenie tohto kritéria do IO.

4.4.2. Validita klinických dát [30]

Interná validita

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu ECHELON-1 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie BV-AVD voči režimu ABVD. Kvalita dôkazu je dostatočná. CADTH (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve) hodnotila kvalitu dizajnu štúdie a jej priebeh ako dobrý. Randomizácia, výberové kritéria a veľkosť populácie pacientov zapojenej do štúdie sú adekvátne. Taktiež hodnotí pozitívne vyrovnanosť základných charakteristík pacientov medzi jednotlivými ramenami štúdie. Analýza kľúčových ukazovateľov účinnosti bola vykonaná v súlade s ITT princípom. Boli však identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite:

- **Otvorený dizajn štúdie** umožňoval pacientom, lekárom a sponzorovi sledovať alokáciu pacientov do jednotlivých liečebných ramien. Súhrnné údaje o účinnosti boli však zaslepené a zároveň komisia vyhodnocujúca výsledky štúdie bola zaslepená voči intervenciám. Otvorený dizajn môže vplývať na poskytovanie podpornej a následnej zdravotnej starostlivosti v rámci klinického skúšania.
- Iba primárne a kľúčové sekundárne ukazovatele boli **korigované o multiplicitu**. Nevykonanie korekcie zvyšuje pravdepodobnosť falošnej pozitivity týchto ukazovateľov a predstavuje zdroj neistoty.
- **Zo všetkých liečiv oboch ramien v štúdii došlo k úprave dávky práve u hodnotenej intervencie BV**. 11% pacientov v intervenčnom ramene úplne vynechalo BV z terapie. Vzniká tak pozitívna neistota, ktorá môže viesť ku podhodnoteniu účinnosti liečby režimom BV-AVD.
- V priebehu sledovacej fázy (angl. follow-up) klinickej štúdie **bolo umožnené pacientom dostávať následnú terapiu obsahujúcu hodnotenú intervenciu BV**. Vniká tak neistota v zmysle prisúdenia preukázaných prínosov v ukazovateli OS práve terapii BV-AVD v prvej línii.

- Po ukončení terapie v prvej línii boli pacienti s čiastočnou remisiou s pretrvávajúcou PET pozitivitou **liečení rádioterapiou, čo sa považovalo za mPFS udalosť len v prípade ak DS \geq 3**. Môže tak dochádzať ku podhodnoteniu udalostí majúcich vplyv na analýzu mPFS.
- **Zmena v liečebnom režime v prvej línii sa nepovažovala za udalosť hodnotenú ukazovateľom mPFS**. Môže tak dochádzať ku podhodnoteniu udalostí majúcich vplyv na analýzu mPFS.
- **OS nebol primárnym ukazovateľom klinickej štúdie**. Zároveň **analýza PFS** nebola definovaná v protokole klinickej štúdie a teda bola vykonaná *post hoc*.
- **Zmena liečby pred ukončením prvolíniovej terapie v štúdiu nebola hodnotená ako udalosť pri posudzovaní mPFS**, čo môže podhodnocovať počet mPFS udalostí.

Externá validita

Základné charakteristiky pacientov zaradených do štúdie ECHELON-1 sú vo všeobecnosti v zhode s charakteristikami slovenskej patientskej populácie. Priemerné zastúpenie kaukazského etnika v štúdiu bolo na relatívne vysokej úrovni 83,5 %. Boli však identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite:

- **Populácia pacientov v klinickej štúdiu je širšia z pohľadu zastúpenia klinických štádií**. V štúdiu malo celkovo 36 % pacientov klinické štádium III a 64 % štádium IV. Navrhované indikačné obmedzenie DR počíta len s pacientmi v klinickom štádiu IV. Analýza ukazovateľov v subpopulácii pacientov v IV. štádiu nebola zaradená medzi ukazovatele klinickej štúdie a preto je zaťažená vyššou mierou neistoty.
- **Inklúzne a exklúzne kritéria štúdie špecifikovali populáciu pacientov iba s cHL**. Väčšina pacientov s cHL sú CD30+ a naopak s NLPHL CD30-. V navrhovanom indikačnom obmedzení je populácia pacientov obmedzená na CD30 pozitívnych, čo vzhľadom na mechanizmus účinku považujeme za vhodnejšiu špecifikáciu pacientov vhodných na liečbu BV.
- **Súčasťou inklúzných kritérií štúdie bol aj PS pacientov 0-2 podľa ECOG, čo nie je súčasťou navrhovaného IO**. Zároveň pacienti s PS 2 tvorili len 4 % z populácie pacientov v oboch ramenách štúdie. **Odporúčame na zváženie doplnenie tohto kritéria do IO**.
- Výber primárneho ukazovateľa štúdie (mPFS) je klinicky relevantný pre pacientov s HL liečených v prvej línii. **Tento nový primárny ukazovateľ však sťažuje porovnanie s inými intervenciami**.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Očakávané ukončenie štúdie ECHELON je plánované v 1/2026 [38].

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

BV v kombinácii s AVD pri požadovanej výške úhrady 3 055,89 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pre populáciu pacientov s neliečeným CD30+ HL v IV. štádiu.

- V pôvodnom nastavení modelu dosiahol režim BV-AVD ■■■ eur/QALY voči režimu ABVD (+ 0,74 QALY). Prahová hodnota pre rok 2024, kedy sa bude rozhodovať o rozšírení indikačného obmedzenia, je 202-tisíc eur/QALY. V predložení modeli NIHO identifikovalo viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model lepšie odpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
- Podľa NIHO nastavení dosahuje režim BV-AVD ICUR vo výške 114-tisíc eur/QALY voči ABVD (+ ■■■ QALY). Prahová hodnota je 202-tisíc eur/QALY.

Výsledok je spojený so strednou mierou neistoty, že pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie adekvátnu dodatočnú zľavu nad rámec požadovanej úhrady, ktorá zníži túto neistotu. Prítomné riziko vyplýva najmä z modelovania prínosov na základe výsledkov klinickej štúdie ECHELON-1 vyhodnotených investigátorom a nie nezávislou komisiou a z ďalších aspektov znižujúcich internú validitu štúdie.

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

DR v rámci žiadosti predložil farmako-ekonomický model, založený na výsledkoch klinickej štúdie ECHELON-1 pri 73-mesačnom mediáne sledovania. NIHO v pôvodnom modeli identifikovalo viacero nedostatkov a vyzvalo DR prostredníctvom výzvy č.1, aby implementoval do modelu údaje vyhodnotenú nezávislým kontrolným výborom (z angl. Independent Review Committee, IRC), možnosť modelovania kriviek pomocou pravdepodobnostných distribúcií samostatne pre intervenciu a komparátor, krivku zotrvania na liečbe (z angl. time on treatment, ToT) a iné funkcionality. DR v rámci odpovede na výzvu doplnil do modelu možnosť zotrvania na liečbe podľa ToT kriviek, pričom táto funkcionality je v základnom scenári vypnutá. Ako základný scenár NIHO preto považuje model dodaný v rámci odpovede na výzvu č. 1, ktorého výsledky sú v zhode s výsledkami pôvodne predloženého modelu.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

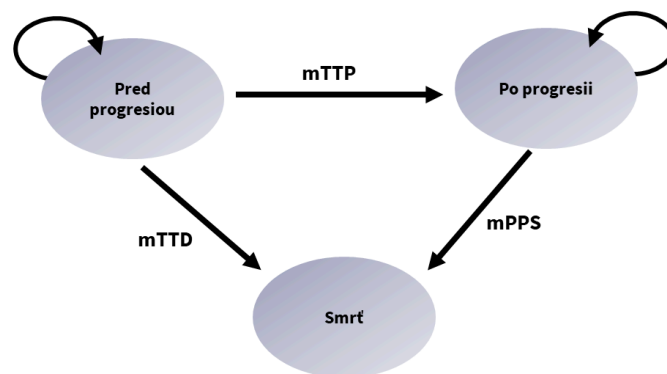
DR predložil Markovov ekonomický model vytvorený v prostredí MS Excel s tromi zdravotnými stavmi: pred progresiou, po progresii a smrť. Schéma štruktúry modelu je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 9). Model obsahuje jeden komparátor, kombinovaný terapeutický režim ABVD. Markovov model bol zvolený z dôvodu nezrelosti OS dát, keď aj pri relatívne dlhom sledovaní pacientov došlo k nízkemu počtu úmrtí.

Modelovanie začína so všetkými pacientami v stave pred progresiou, v ktorom začínajú prvolíniou liečbu hodnotenou intervenciou (BV-AVD) alebo komparátorom (ABVD). Následne pacient môže zotrvať v tomto stave,

prejsť do stavu po progresii, alebo do stavu smrť. Ak pacient prejde do stavu po progresii, absolvuje v ňom dve následné línie liečby a môže absolvovať rádioterapiu. V tomto stave môže pacient zotrvať, alebo prejsť do stavu smrť. Stav smrť je absorbujúci stav.

Pravdepodobnosti prechodov medzi stavmi sa získavajú v modeli z KM kriviek odvodených z výsledkov v ukazovateľoch OS a mPFS zo štúdie ECHELON-1 (ukazovateľ mPFS je definovaný v časti 4.2.1, na základe neho sa jednotlivé krivky označujú ako modifikované). Pravdepodobnosti prechodu medzi stavom pred progresiou a po progresii sa počítajú z priebehu krivky modifikovaného času do progresie (z angl. modified time to progression, mTTP). Úmrtie pacienta pred progresiou je riadené priebehom krivky modifikovaného času do smrti (z angl. modified time to death, mTTD). Pravdepodobnosti prechodu zo stavu po progresii do stavu smrť sa počítajú z priebehu krivky modifikovaného prežívania po progresii (z angl. modified post progression survival, mPPS) (popis odvodenia kriviek je v časti 5.2.3).

Obrázok 9 Schéma štruktúry Markovho modelu dodaného DR



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, avšak niektoré aspekty modelu sú spojené s **neistotou** a budú detailnejšie diskutované v nasledujúcich častiach hodnotenia a v diskusii nižšie:

- Výber typu modelu **akceptujeme**. Odôvodnenie DR k výberu daného typu modelu nepovažujeme za dostatočné. DR typ modelu nazval Markovov, no používa dáta, ktoré vychádzajú z KM kriviek z hlavnej RCT štúdie. V takomto prípade by sme očakávali použitie modelu typu PSM (z angl. Partitioned survival model, model rozdielneho prežívania).
- Model dodaný DR obsahuje možnosť modelovania nákladovej efektívnosti pomocou štandardného PSM modelu. Použitie Markovovho modelu akceptujeme, pretože sme nenašli nezrovnalosti v jeho štruktúre, a zároveň generuje konzervatívnejší výsledok oproti nastaveniu PSM modelu.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch sa v základom scenári čerpajú zo subpopulácie pacientov v IV. štádiu zo štúdie ECHELON-1. Model počíta s počiatočným vekom pacienta 39,4 rokov a podiel mužov tvorí 56,4 % modelovanej populácie. Priemerná váha pacienta je v modeli nastavená na 73,53 kg a plocha tela 1,86 m² (z angl. body surface area, BSA). Diskontná sadzba pre prínosy aj náklady je nastavená na 5 %. Dĺžka cyklu je nastavená na 1 týždeň (7 dní) a časový horizont modelu je 70 rokov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Základné nastavenie modelu **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Údaje o pacientoch použité v modeli **akceptujeme**. DR odvodil počiatočný vek pacienta na základe váženého priemeru vekov pacientov v IV. štádiu ochorenia z oboch ramien klinickej štúdie ECHELON-1. Podiel mužov zvolený v modeli taktiež pochádza z populácie pacientov v IV. štádiu z tejto štúdie.

Priemernú hmotnosť pacienta a BSA DR vypočítal ako aritmetický priemer z oboch ramien klinickej štúdie pre pacientov v IV. štádiu.

- Použitú diskontnú sadzbu a dĺžku cyklu v modeli **akceptujeme**.
- Zvolený časový horizont **neakceptujeme**. NIHO považuje 70-ročný časový horizont za bezdôvodne dlhý, keďže na jeho konci má žijúci pacient cez 109 rokov. NIHO preferuje časový horizont dlhý 61 rokov a považuje ho za celoživotný časový horizont, keďže na jeho konci má žijúci pacient 100 rokov. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 152 eur/QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti DR čerpá z výsledkov klinickej štúdie ECHELON-1 pre populáciu pacientov v IV. štádiu HL s mediánom sledovania 73 mesiacov. Výpočet prínosu v modeli je založený na krivkách mTTP, mTTD a mPPS, ktoré DR odvodil z ukazovateľov štúdie mPFS a OS vyhodnotených investigátorom. Krivku mTTP DR získal z krivky mPFS cenzurovaním úmrtí pacientov pred progresiou ochorenia. Krivku mTTD DR odvodil z krivky mPFS cenzurovaním modifikovanej progresie ochorenia. Krivku mPPS DR získal odčítaním krivky mPFS od krivky OS.

Údaje o bezpečnosti DR čerpá zo štúdie ECHELON-1 z populácie pacientov, ktorej bola podaná aspoň jedna dávka liečiva, pričom do modelu boli zahrnuté AE stupňa 3 a vyššieho, ktorých výskyt aspoň v jednom ramene bol minimálne 5 % (Tabuľka 9). Výskyt nežiaducich udalostí pacientov v IV. štádiu DR predpokladá rovnaký ako v celej populácii štúdie.

Tabuľka 9 Výskyt nežiaducich udalostí zahrnutých do modelu

Nežiaduca udalosť	BV-AVD	ABVD
Anémia	8 %	4 %
Febrilná neutropénia	19 %	8 %
Neutropénia	54 %	39 %
Periférna neuropatia	9 %	1 %
Znížený počet neutrofilov	13 %	10 %

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Údaje o účinnosti a údaje o bezpečnosti použité v modeli **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Údaje o účinnosti v modeli **akceptujeme s neistotou**. NIHO prostredníctvom výzvy č. 1 žiadalo o doplnenie modelu o výsledky štúdie ECHELON-1 vyhodnotených nezávislým kontrolným výborom (z angl. Independent review committee, IRC), vzhľadom na vyššiu objektivnosť pri vyhodnocovaní. DR v rámci odpovede na výzvu vysvetlil, že výsledky použité v modeli sa získali z jedného DCO s mediánom sledovania 73 mesiacov, pričom ukazovateľ mPFS nebol po finálnom DCO vyhodnocovaný IRC. V prípade údajov z DCO 2017 ukazovateľ mPFS boli údaje vyhodnotených investigátorom pozitívnejšie voči hodnotenej intervencii, ako údaje vyhodnotených IRC (časť 4.2.3). Akceptujeme použitie najnovších dostupných údajov z klinickej štúdie, pričom nemožnosť preskúmania údajov vyhodnotených nezávislým kontrolným výborom považujeme za zdroj neistoty.
- **Akceptujeme s neistotou** využitie výsledkov štúdie v ukazovateli mPFS z novšieho DCO. DR implementoval do modelu nepublikované KM dáta s mediánom sledovania 73 mesiacov, ku ktorým však nedodal podrobnejší popis štatistického vyhodnotenia. V prípade ITT populácie tieto novšie dáta nevykazujú výrazné rozdiely v porovnaní s dátami získanými z DCO pri 24,6 mesiacov. Porovnať KM dáta pre populáciu pacientov v IV. štádiu nebolo možné, keďže neboli publikované dáta s kratším mediánom sledovania.
- Využitie percentuálnych podielov výskytu nežiaducich udalostí z celej populácie štúdie na populáciu pacientov v IV. štádiu **neakceptujeme**. V rámci vyjadrenia k hodnoteniu NIHO DR poskytol aktualizované podiely výskytu nežiaducich udalostí pre subpopuláciu pacientov užívajúcich profylaktickú liečbu rastovými faktormi v ramene BV-AVD zo štúdie ECHELON-1. Uvedenú zmenu sme zapracovali v rámci aktualizácie hodnotenia NIHO a je bližšie popísaná v hodnotení nižšie (časť 5.2.6). Aktualizované podiely výskytu nežiaducich udalostí sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 10). Aj pri nastavení NIHO sú ostatné percentuálne podiely spojené s neistotou, keďže percentuálne podiely pre užšiu populáciu pacientov v IV. štádiu, čiže s horším zdravotným stavom, môžu byť vyššie.

Tabuľka 10 Výskyt nežiaducich udalostí zahrnutých do modelu v nastavení NIHO

Nežiaduca udalosť	BV-AVD	ABVD
Anémia	8 %	4 %
Febrilná neutropénia	11 %	8 %
Neutropénia	29 %	39 %
Periférna neuropatia	9 %	1 %
Znížený počet neutrofilov	0% ¹	10 %

¹Percentuálny podiel pacientov so zníženým počtom neutrofilov súhrnne vyjadrený v podiele výskytu neutropénie

Zdroj: [12]

5.2.4. Prechody medzi zdravotnými stavmi

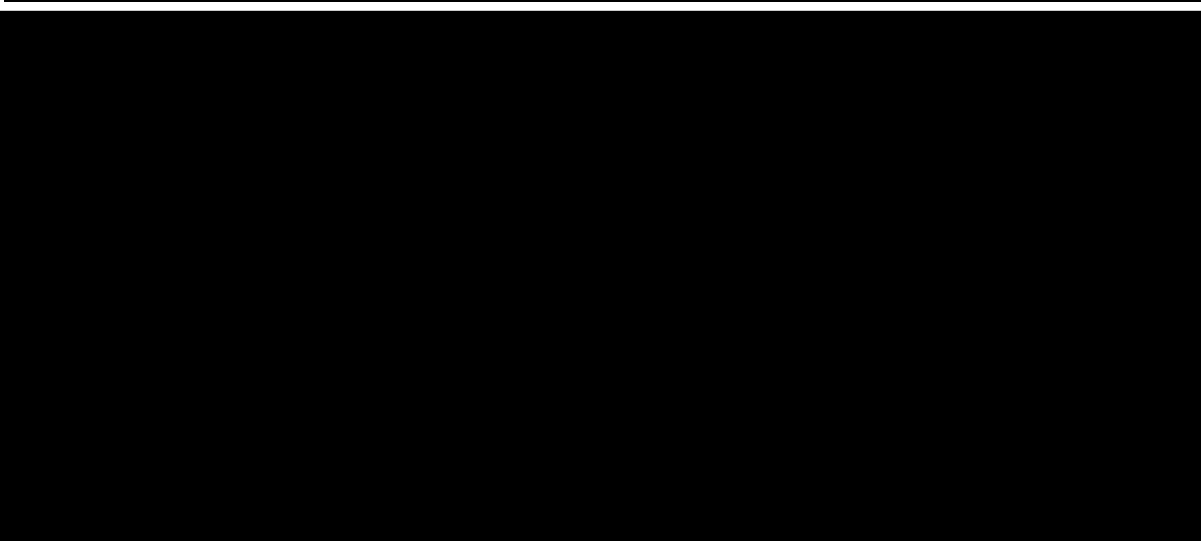
Prechody medzi zdravotnými stavmi v modeli sa riadia pravdepodobnosťami odvodenými z troch kriviek mTTP, mTTD a mPPS, ktoré DR získal z kriviek OS a mPFS zo štúdie ECHELON-1. S cieľom jednoduchšieho porovnania výsledkov modelovania kriviek mTTP, mTTD a mPPS na obrázkoch nižšie sú zobrazené krivky celkového prežívania v modeli podľa scenáru DR a NIHO spolu s KM dátami zo štúdie (Obrázok 10 a Obrázok 11). Rovnako je porovnaný ukazovateľ mPFS. Podrobnejšia diskusia ku modelovaniu kriviek je v texte nižšie.

Obrázok 10 Krivky OS z nastavenia modelu DR a NIHO spolu s KM krivkami zo štúdie ECHELON-1 pre intervenciu a komparátor



Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Obrázok 11 Krivky mPFS z nastavenia modelu DR a NIHO spolu s KM krivkami zo štúdie ECHELON-1 pre intervenciu a komparátor



Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Čas do progresie ochorenia mTTP

DR odvodil KM krivku mTTP z KM dát mPFS pacientov v IV. štádiu zo štúdie ECHELON-1 s mediánom sledovania 73 mesiacov, pričom sa cenzurovali pacienti s udalosťou *smrť z akejkoľvek príčiny*. Získaná KM krivka vykazuje výraznú rovinu (plató) po 6 rokoch, ktoré DR interpretuje ako vyliečenie pacientov.

V základnom scenári DR vychádzajú pravdepodobnosti prechodu do stavu po progresii ochorenia priamo z KM krivky mTTP bez využitia interpolácie pomocou distribučnej funkcie.

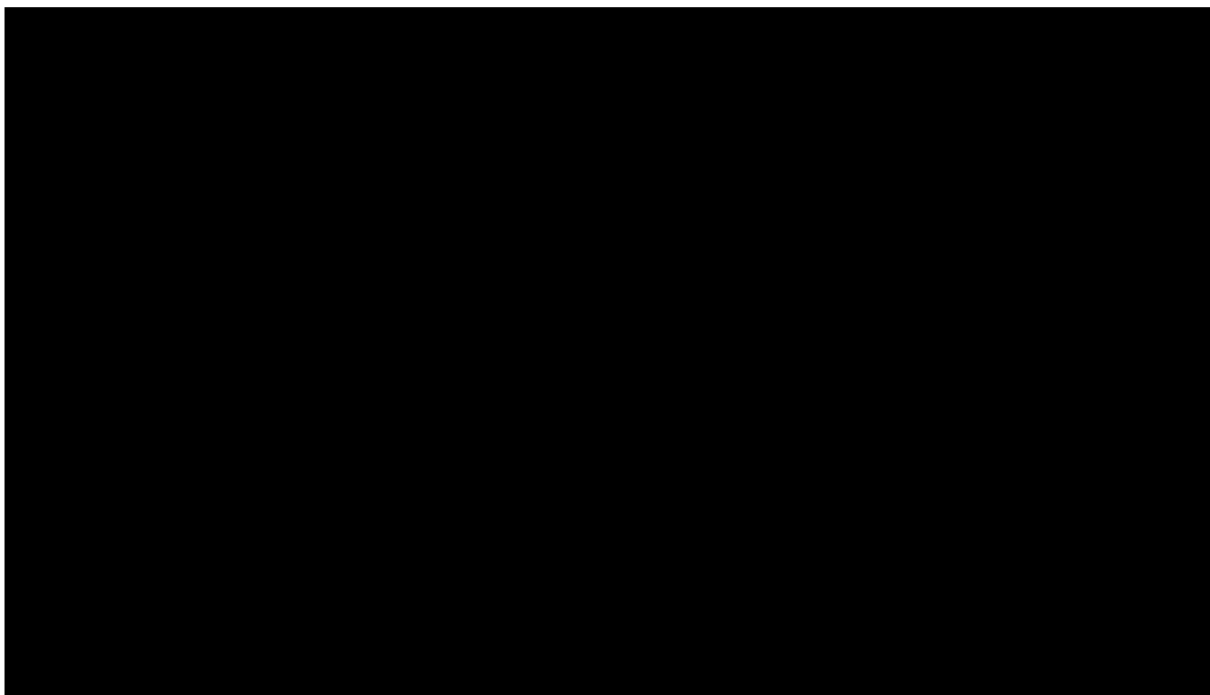
DR v modeli predpokladá, že pacient v stave pred progresiou môže byť vyliečený. Možnosť vyliečenia pacienta potvrdzujú viaceré publikácie zaoberajúce sa liečbou HL a dokazuje to dlhá plošina (tzv. plató) na PFS krivkách zo štúdie ECHELON-1 [43, 1]. Náklady na monitorovanie ochorenia a hodnoty kvality života pacientov po vyliečení pred progresiou sú iné ako pacientov pred vyliečením. Po definovanej dobe vyliečenia 73 mesiacov nedochádza k progresii ochorenia a pravdepodobnosti prechodu sú rovné nule.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie prechodu do stavu po progresii **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie vyliečenia pacientov v stave pred progresiou. Krivka mTTP vykazuje výraznú rovinu (plató), ktorá naznačuje, že pacienti, ktorí po určitom čase nesprogredujú, sú vyliečení. Vyliečenie pacientov odpovedá klinickej povahe HL aj v IV. štádiu, čo potvrdil klinický odborník A, ktorého NIHO oslovilo.
- **Akceptujeme** výpočet pravdepodobností prechodu založený priamo na KM dátach mTTP. Model umožňoval aj posúdenie parametrizácií KM dát mTTP pomocou štandardných distribučných funkcií (Obrázok 12 a Obrázok 13). Máme za to, že jednotlivé distribučné funkcie nedokážu dostatočne popísať priebeh KM kriviek. V K-M dátach boli pozorované skokovité nárasty sprogredovaných pacientov po ukončení terapie v prvej línii. KM krivka popisuje priebeh mTTP až do predpokladaného času vyliečenia, čiže do bodu využitia dát o mTTP v modeli, nie je preto potrebná extrapolácia.

Obrázok 12 KM krivka mTTP pre intervenciu BV-AVD spolu s extrapoláciami



Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Obrázok 13 KM krivka mTTP pre komparátor ABVD spolu s extrapoláciami



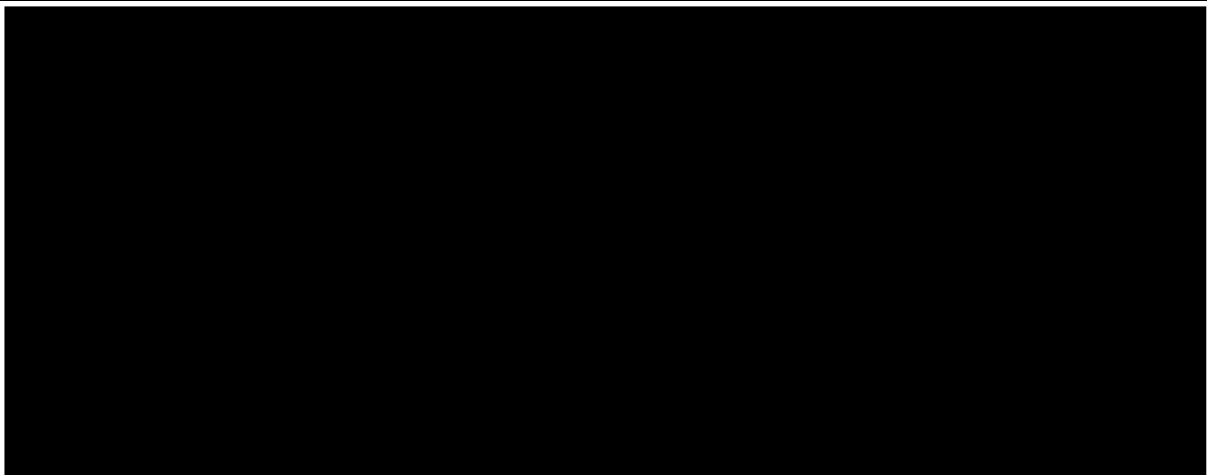
Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Čas do úmrtia pred progresiou ochorenia – mTTD

DR odvodil KM krivku mTTD z KM dát mPFS pacientov v IV. štádiu s mediánom sledovania 73 mesiacov, pričom sa cenzurovali pacienti s udalosťou *progresia ochorenia a neúplná liečebná odpoveď*. DR nemodeloval KM dáta použitím parametrizácie. Pravdepodobnosť úmrtia pacienta v modeli pred progresiou ochorenia sa počíta priamo z KM krivky mTTD do 73. mesiaca (koniec KM dát). Následne je krivka extrapolovaná na základe upravenej všeobecnej mortality podľa priemerného veku. Týmto spôsobom krivka modeluje vyliečenie pacientov po 73 mesiacoch liečby. Všeobecná mortalita sa riadi úmrtnosnými tabuľkami SR za rok 2022 [44].

DR zvolil korekciu mortality pomocou pomeru štandardizovanej úmrtnosti (z angl. standardised mortality ratio, SMR) z dôvodu vyššieho výskytu kardiovaskulárnych ochorení a sekundárnych malignít po chemoterapeutickej liečbe. V základom scenári je SMR rovný 2 a pochádza z publikácie Swerdlow et al. 2007 [45]. KM krivky pre intervenciu a komparátor spolu s extrapoláciou upravenou všeobecnou mortalitou sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 14).

Obrázok 14 KM krivka mTTD spolu s extrapoláciou upravenou všeobecnou mortalitou pre intervenciu BV-AVD a komparátor ABVD ($A+AVD = BV+AVD$) – scenár DR



Zdroj: FEM [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie prechodu do stavu po progresii **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** odvodenie pravdepodobnosti úmrtia pred progresiou ochorenia na základe kombinácie KM krivky a upravenej všeobecnej mortality. Model neobsahoval možnosť extrapolácie KM mTTD údajov pomocou jednotlivých distribučných funkcií. NIHO vyzvalo DR prostredníctvom výzvy č.1, aby dodal extrapolácie mTTD údajov pomocou jednotlivých distribučných funkcií spolu s hodnotami AIC a BIC, aby mohlo preskúmať jednotlivé možnosti modelovania. DR odpovedal, že nedisponuje týmito extrapoláciami. Využitie KM dát pre odvodenie pravdepodobnosti úmrtia pred progresiou akceptujeme, keďže pokrývajú celé obdobie do bodu vyliečenia.
- **Akceptujeme** korekciu (zvýšenie) mortality všeobecnej populácie pomocou koeficienta SMR (z angl. standard mortality ratio). Pacient s vyliečeným HL absolvoval cytostatickú terapiu a prípadne aj ožarovanie, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť rozvoja neskorších sekundárnych malignít, a zároveň absolvovaná terapia má viacero nepriaznivých vplyvov na ich zdravie (napr. vplyv na kardiovaskulárny systém) [45, 46].
- **Neakceptujeme** výber koeficientu SMR = 2, upravili sme ho na SMR = 3,96. DR čerpá koeficient SMR z publikácie pojednávajúcej o zvýšenom riziku úmrtia na infarkt myokardu u pacientov vyliečených z HL [45]. DR vo FER uvádza, že úprava mortality všeobecnej populácie pomocou tohto koeficienta SMR = 2 vedie ku korekcii mortality z dôvodu vyššieho výskytu kardiovaskulárnych ochorení a sekundárnych malignít. Publikácia Swerdlow et al. 2007 však neskúmala iné príčiny úmrtia, napríklad ani z dôvodu sekundárnych malignít. NIHO vyzvalo DR prostredníctvom výzvy č.1 aby vysvetlil výber zdroja pri odvodení tohto koeficientu. DR v rámci odpovede vysvetlil, že výber zdroja bol podmienený najmä veľkým počtom zaradených pacientov do štúdie a zároveň novším dátumom publikovania. DR predložil taktiež na zváženie publikáciu Hapgood et al. 2016. [46] ktorá analyzovala 1 402 pacientov s HL liečených v rokoch 1989 až 2012. Výsledky štúdie preukázali, že pacienti s pokročilým HL, ktorí nesprogreduovali v priebehu 5 rokov od stanovenia diagnózy, majú hodnotu SMR = 3,96 nezávisle od príčiny úmrtia. NIHO akceptuje túto publikáciu ako vhodnejšiu na úpravu mortality všeobecnej populácie, keďže skúmala úmrtia nezávisle od príčiny a zároveň na populácii pacientov, ktorá je bližšia populácii definovanej v PICO tabuľke hodnotenia. Aplikovaním koeficientu SMR = 3,96 do modelu došlo k zvýšeniu ICUR o 7-tisíc eur/QALY .
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie limitácie všeobecnou mortalitou bez korekcie podľa vekovej distribúcie HL. Ochorenie HL sa vyznačuje odlišnou vekovou distribúciou než bežná populácia, keďže HL má bimodálnu (podvojnú) incidenciu, s prvým maximom medzi 25 – 30 rokov a druhým nad 50 rokov. Keďže nedisponujeme potrebnými údajmi, úpravu sme nevykonali. Zároveň predpokladáme, zohľadnenie distribúcie by zvýšilo výslednú úmrtnosť vo všeobecnej populácii, keďže viac zastúpení pacienti vo veku nad 50 rokov zomierajú s výraznejšie vyššou pravdepodobnosťou v porovnaní s populáciou v priemernom veku. Zapracovanie upravenej všeobecnej mortality by potenciálne zvýšilo ICUR.

Prežívanie pacienta po modifikovanej progresii – mPPS

KM krivku mPPS DR získal odčítaním KM krivky mPFS od krivky OS. KM dáta boli extrapolované spojeným modelovaním pre komparátor a intervenciu pomocou exponenciálnej distribúcie. Hodnoty informačných kritérií AIC a BIC zo spojeného modelovania sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Pravdepodobnosť úmrtia po progresii ochorenia sa počíta z hodnôt v prvých dvoch cykloch vzhľadom na konštantné riziko pri zvolenej exponenciálnej distribúcii. U pacientov v stave po progresii DR nepredpokladá ich vyliečenie a ostávajú v tomto stave až do smrti. DR nelimitoval úmrtie pacientov mortalitou všeobecnej populácie. KM krivky mPPS spolu s jednotlivými extrapoláciami sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 15, Obrázok 16, Obrázok 17 a Obrázok 18).

Tabuľka 11 AIC a BIC hodnoty získané zo spojeného modelovania ukazovateľa mPPS

Distribučná funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna		
Weibullová		
Gompertzová		
Log-logistická		
Log-normálna		
Gamma		
Generalizovaná gamma		

Zdroj: FEM a jeho prílohy [12]

Obrázok 15 KM krivka mPPS pre intervenciu BV-AVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami



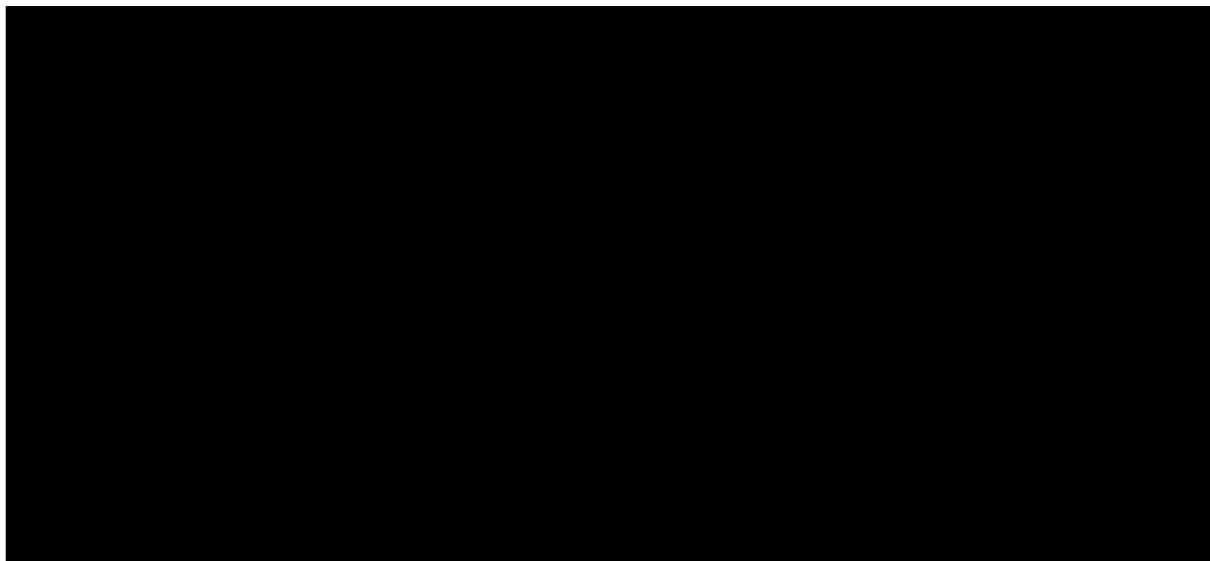
Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Obrázok 16 KM krivka mPPS pre intervenciu BV-AVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami – výsek pre posúdenie fitu za prvých 10 rokov



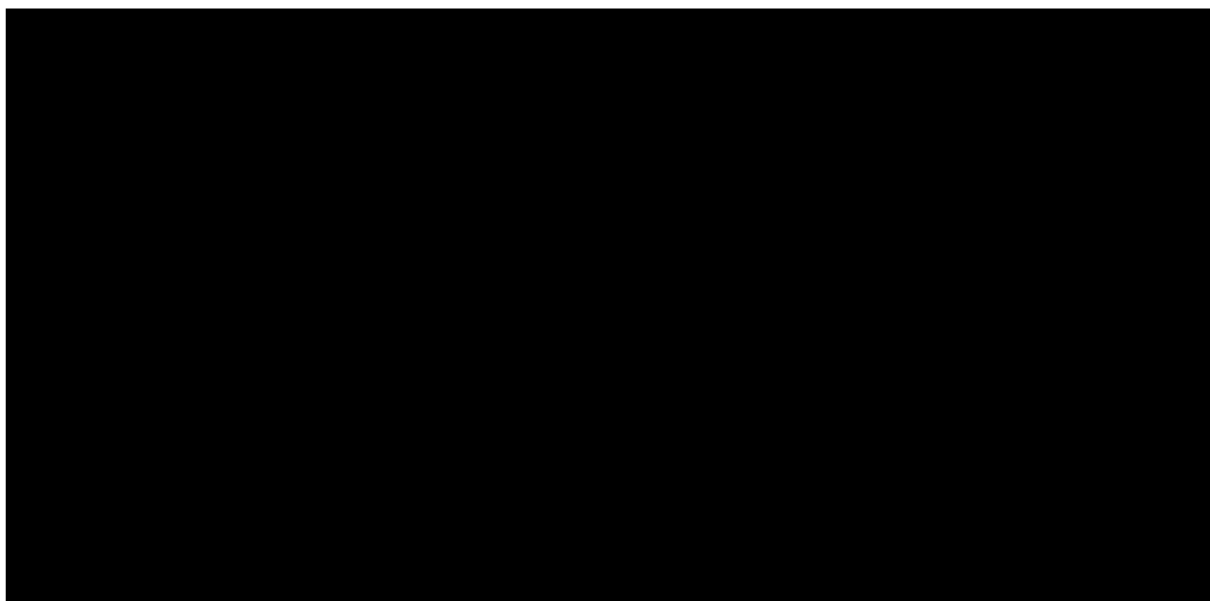
Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Obrázok 17 KM krivka mPPS pre komparátor ABVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami



Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Obrázok 18 KM krivka mPPS pre komparátor ABVD spolu s extrapoláciami distribučnými funkciami – výsek pre posúdenie fitu za prvých 10 rokov



Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

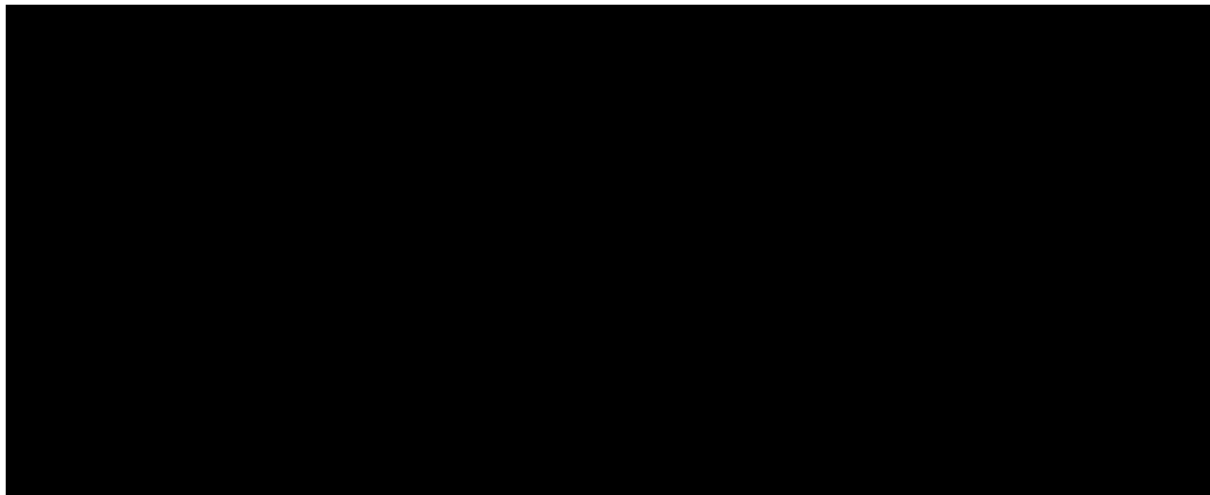
Modelovanie úmrtia po progresii **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** využitie konštantnej pravdepodobnosti na prechod zo stavu po progresii do stavu smrť. Upravili sme model tak, aby umožnil výber funkcie pre parametrizáciu KM dát. Pravdepodobnosť prechodu sa v modeli dodanom DR počíta z hodnôt v prvých dvoch cykloch, čo zodpovedá exponenciálnej distribúcii (základný scenár DR), vzhľadom na konštantné riziko v čase. V rámci výzvy č. 1 NIHO požadovalo úpravu štruktúry modelu, aby umožňoval výber rizika prechodu do stavu smrti, ktoré sa bude meniť v čase podľa parametrizovanej KM krivky mPPS. DR neupravil štruktúru modelu s odôvodnením, že preferuje extrapoláciu exponenciálnou distribúciou a že model umožňuje modelovanie mPPS pomocou fixnej hodnoty započítanej v čase (fixed-pay off model). NIHO odpoveď DR v prvej verzii hodnotenia (zverejnenej 6.12.2023) neakceptovalo a upravilo štruktúru modelu pôvodnom nastavení NIHO tak, aby umožňoval výber distribučnej funkcie s meniacim sa rizikom v čase. DR v reakcii na NIHO hodnotenie poukázal na

nesprávny spôsob implementácie mPPS krivky extrapolovanej funkciou s meniacim sa rizikom v čase do modelu. Krivku mPPS DR získal odčítaním krivky mPFS od OS, preto vyjadruje riziko úmrtia pacienta nezávisle od času, ktorý strávil v stave pred progresiou ochorenia. NIHO akceptovalo argumentáciu DR a aktualizovalo štruktúru modelu tak, aby sa riziko úmrtia pacienta sprogredovaného v danom cykle modelu riadilo celým priebehom krivky mPPS od jej počiatku.

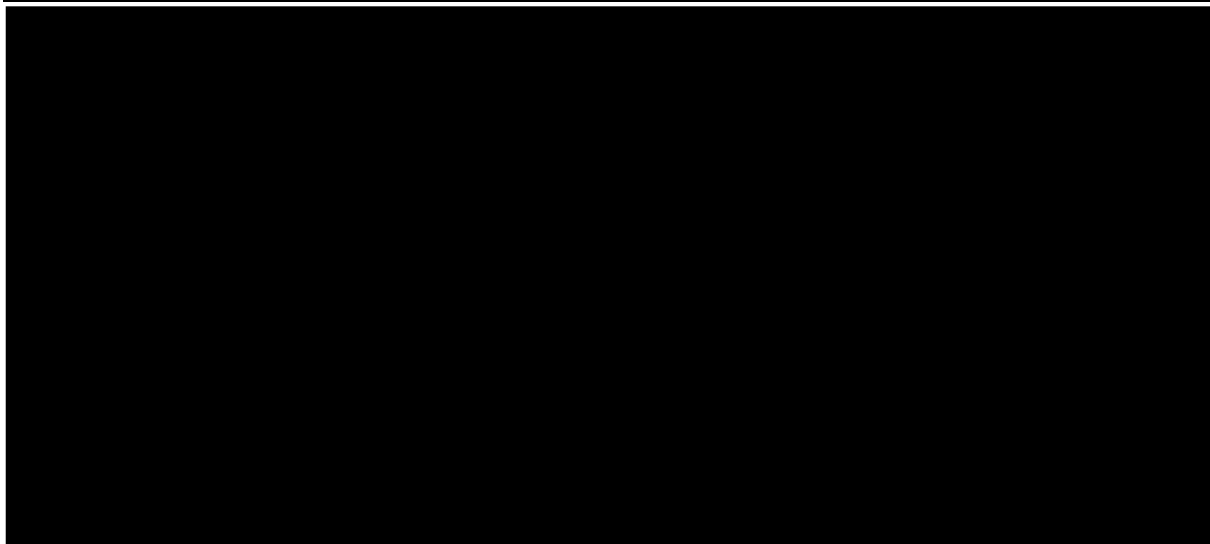
- **Neakceptujeme** modelovanie KM kriviek pomocou distribučných funkcií počas celého časového horizontu. NIHO zvolilo modelovanie kriviek po častiach (z angl. piecewise). Keďže dochádza ku kríženiu KM kriviek pre intervenciu a komparátor (Obrázok 19), NIHO nepovažuje predpoklad o proporcionalite za platný. NIHO v pôvodnom hodnotení nastavilo modelovanie pomocou KM kriviek počas prvých 71 mesiacov a následne pomocou extrapolácie. NIHO zvolilo tento hraničný bod z dôvodu priblíženia KM kriviek pre intervenciu a komparátor. Po reakcii DR NIHO uznalo argument, že po 71 mesiacoch v KM dátach ostáva len malý počet pacientov v riziku a priblíženie nastalo úmrtím jedného pacienta. Zároveň posun hraničného bodu na 70. mesiac výrazne zmenilo výsledok. NIHO preto aktualizovalo tento bod na 13,8 mesiacov, kedy dochádza k prekríženiu KM kriviek pri dostatočnom počte pacientov v riziku.
- **Akceptujeme** modelovanie rozdielu v mPPS medzi ramenami. NIHO v pôvodnom hodnotení po 71 mesiacoch aplikovalo na rameno intervencie rovnakú krivku ako na rameno komparátora. NIHO považovalo výrazné priblíženie kriviek za prirodzený prejav vyprchania prínosu. V súlade s predchádzajúcim bodom sa NIHO stotožnilo s vysvetlením DR, že priblíženie kriviek bolo spôsobené úmrtím len jedného pacienta. NIHO aktualizovalo modelovanie kriviek tak, že nastavilo extrapoláciu dvomi rôznymi krivkami po 13,8 mesiacoch, zvlášť pre intervenciu a komparátor.
- **Neakceptujeme** výber exponenciálnej distribúcie pri extrapolácii KM krivky mPPS, zvolili sme Gompertzovu distribúciu. DR dodal v rámci žiadosti dokument popisujúci štatistickú analýzu údajov využitých v CUA modeli. V tejto prílohe sa uvádza, že na základe informačných kritérií, vizuálnej kontroly a klinickej vierohodnosti očakávaného nástupu platô (odpovedajúce vyliečeniu pacientov) na krivke je najlepšia distribučná funkcia Gompertzova. NIHO akceptuje, že je klinicky hodnoverné očakávať platô, ktoré spomedzi možných parametrizácií modeluje len Gompertzova (Tabuľka 11). Výsledné krivky po úpravách NIHO sú zobrazené nižšie (Obrázok 20).
- **Neakceptujeme** nepoužitie klinicky relevantnej limitácie modelovanej úmrtnosti pacientov v mPPS. NIHO v pôvodnom hodnotení (zo 6.12.2023) aplikovalo limitáciu krivky mPPS krivkou mTTD tak, že aplikovalo riziko úmrtia podľa mTTD, ak bolo v danom cykle vyššie ako riziko úmrtia podľa mPPS. Vychádzali sme z predpokladu, že pacient v mPPS, teda v následnej liečbe, nemá riziko úmrtia menšie ako pacient, ktorý sa vyliečil v prvej línii liečby. Použili sme mTTD krivku upravenú o $SMR = 3,96$ (Obrázok 20). DR v reakcii na NIHO hodnotenie poukázal na nesprávny spôsob limitácie v NIHO nastavení, ktorý súvisí s nesprávnym modelovaním mPPS (prvý bod vyššie). NIHO preto následne aktualizovalo modelovanie tejto limitácie v súlade s úpravou modelovania krivky mPPS. Keďže pacienti vstupujú do krivky mPPS v rôznych cykloch, pri limitácii krivkou mTTD sme tento fakt vzali do úvahy – sprogredovaní pacienti zomierajú podľa rizika mPPS podľa počtu cyklov strávených v stave po progresii alebo podľa rizika mTTD podľa celkového počtu cyklov v modeli. Naďalej platí, že aplikované riziko mPPS v danom cykle nemôže byť nižšie ako riziko mTTD.
- Všetky úpravy v NIHO nastavení pri modelovaní krivky mPPS po aktualizácii zvyšujú ICUR o 14,2-tisíc eur/QALY (pri nastavenom SMR podľa základného scenára DR).
- **Akceptujeme s neistotou** nemodelovanie vyliečenia pacientov po progresii ochorenia. NIHO vyzvalo DR prostredníctvom výzvy č.1 doplniť do modelu možnosť vyliečenia pre časť pacientov, ktorí sa vyliečia po následných líniiach terapie. Možnosť vyliečenia pacientov po progresii ochorenia potvrdil aj odborník A, ktorého NIHO oslovilo. DR v rámci odpovede na výzvu poskytol vysvetlenie, že implementácia možnosti vyliečenia pacientov po progresii ochorenia by zvýšila zložitosť modelovania a zhoršila prácu s modelom. Zároveň pri nízkom počte sprogredovaných pacientov DR predpokladá malý dopad na výsledok modelovania, čo odprezentoval v odpovedi na výzvu formou jednoduchého prepočtu. NIHO súhlasí s vysvetlením DR, že uvedené zmeny by výrazne zvýšili zložitosť modelovania. Vplyv zmien na výsledok modelovania predstavuje podľa NIHO zdroj neistoty, keďže sa nemohol preskúmať dopad vyliečenia u sprogredovaných pacientov na výsledky po zapracovaní všetkých zmien NIHO. Vyliečenie čiastočne modeluje parametrizácia funkciou Gompertz v NIHO nastavení. Hlavnou limitáciou však zostáva, že pri modelovaní vyliečenia by vyliečeným pacientom prislúchala aj vyššia kvalita života, čo by ovplyvnilo výsledok nákladovej efektívnosti.

Obrázok 19 KM krivka mPPS pre komparátor (ABVD) a intervenciu (BV+AVD = A+AVD) spolu s extrapoláciou exponenciálnou funkciou (základný scenár DR)



Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

Obrázok 20 Pre intervenciu (BV-AVD) a komparátor (ABVD): a) KM krivky mPPS, b) piecewise modelované mPPS (Gompertz), c) krivky OS a d) piecewise modelované mPPS (Gompertz) limitované mTTD* (Nastavenie NIHO)



*Piecewise modelované mPPS limitované mTTD ochorenia zodpovedá pacientom, ktorí ako prví vstúpili do stavu po progresii ochorenia z celej kohorty pacientov, čiže v 9. modelovanom cykle. Vzhľadom na spôsob zapracovania limitácie mPPS krivkou mTTD nie je možné zobrazíť jednu limitovanú mPPS krivku aplikovanú pre všetkých pacientov, keďže priebeh krivky závisí od času, kedy pacient vstúpil do stavu po progresii.

Zdroj: NIHO spracovanie údajov z FEM od DR [12]

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR čerpá údaje o kvalite života v stave pred progresiou a po progresii z klinickej štúdie ECHELON-1 získanej prostredníctvom dotazníka EQ-5D-3L, ktoré sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). V stave pred progresiou závisia hodnoty utilít od toho, či pacient podstupuje liečbu v prvej línii, alebo ju ukončil a taktiež od terapeutického režimu (rôzne hodnoty kvality života pacienta liečeného intervenciou BV-AVD alebo komparátorom ABVD). Čas na liečbe DR modeluje fixným počtom cyklov zo štúdie ECHELON-1 cyklov (Tabuľka 14), nepoužíva štandardnú krivku zotrvania na liečbe (z angl. time-on-treatment, ToT).

Hodnoty utilít sú zhora ohraničené utilitami všeobecnej populácie vypočítanými podľa publikácie Ara, R. et al. 2010 [47]. V štádiu, keď je pacient považovaný za vyliečeného, sa kvalita života sa rovná kvalite života všeobecnej

populácie. Model nepočíta s poklesom kvality života z dôvodu starnutia populácie v stave pred progresiou v čase liečby a zároveň v stave po progresii.

V modeli sa jednorazovo odpočítavajú hodnoty disutilít z dôvodu nežiaducich udalostí (Tabuľka 13). Hodnoty disutilít sa čerpajú z publikácii zaoberajúcich sa hematologickými malignitami. Náklady a disutility spojené s AE sa v modeli započítavajú jednorazovo v prvom cykle pre celú modelovanú populáciu.

Tabuľka 12: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Utilita/rok
Pred progresiou, pacient liečený BV-AVD	■
Pred progresiou, pacient liečený ABVD	■
Pred progresiou, pacient bez liečby	■
Po progresii	■

Zdroj: [12]

Tabuľka 13 Zníženie kvality života v dôsledku nežiaducich udalostí spolu s trvaním nežiaducej udalosti

Nežiaduca udalosť	Disutilita/rok	Zdroj	Trvanie (deň)
Anémia	-0,090	[48]	■
Febrilná neutropénia	-0,163	[49]	■
Neutropénia	-0,163	[49]	■
Periférna neuropatia	-0,360	[50]	■
Znížený počet neutrofilov	-0,163	[49]	■

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber údajov o kvalite života a ich implementáciu do modelu **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** hodnoty utilít kvality života použité v modeli. Jednotlivé hodnoty utilít sa priamo čerpajú z klinickej štúdie ECHELON-1, ktorá porovnáva kvalitu života pacientov liečených intervenciou a komparátorom. DR rozdelením pacientov na liečených/neliečených a liečených intervenciou/komparátorom vhodne implementoval do modelu pokles kvality života pacienta podstupujúceho chemoterapeutickú liečbu a taktiež nižšiu hodnotu kvality života u pacientov postupujúcich liečbu intervenciou BV-AVD, v súlade s publikovanými výsledkami štúdie ECHELON-1.
- **Akceptujeme** hodnoty disutilít z dôvodu výskytu nežiaducich udalostí. DR čerpá hodnoty jednotlivých disutilít zo štúdií pojednávajúcich o kvalite života pacientov s hematologickými malignitami. NIHO považuje tieto publikácie za vhodný zdroj údajov o výške jednotlivých disutilít. DR neuviedol zdroj, z ktorého vychádzal pri odhade trvania jednotlivých AE. Nastavenie však akceptujeme, keďže má zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie disutility z dôvodu výskytu zníženého počtu neutrofilov, model sme upravili. V základnom scenári je nastavená ■ dĺžka trvania disutility zníženého počtu neutrofilov, čo má za následok ich nezapočítanie ku kumulatívnemu výsledku. NIHO aplikovalo rovnakú dĺžku trvania, ako DR využíva pri neutropénii a febrilnej neutropénii, čiže ■ dní. Uvedená zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Neakceptujeme** neimplementovanie poklesu kvality života z dôvodu starnutia populácie, model sme upravili. DR v modeli limitoval hodnoty kvality života maximálnou hodnotou kvality života všeobecnej populácie v danom veku. Do momentu vyrovnania sa jednotlivých hodnôt kvality života pacienta neklesá s rastúcim vekom. NIHO považuje za plauzibilnejšie nastavenie poklesu utilít s vekom vo všetkých modelovaných cykloch podľa publikácie Ara, R. et al. 2010 [47], pričom zaniká potreba limitácie hodnôt kvality života. Tento postup je v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO. Uvedená zmena vedie ku zvýšeniu ICUR o 0,4-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie utilít na liečbe a bez liečby podľa počtu cyklov na liečbe, aplikovali sme ToT krivky. DR bol prostredníctvom výzvy č. 1 vyzvaný, aby predložil ToT krivky pre intervenciu a komparátor. DR predložil aktualizovaný model obsahujúci ToT krivku pre liečivo BV a AVD (v kombinácii s BV) zvlášť a taktiež pre B a AVD (v kombinácii s B) zo štúdie ECHELON-1 (viac nižšie, Tabuľka 15). ToT krivky však naďalej nevyužíva na modelovanie kvality života. NIHO naviazalo výpočet kvality života na ToT krivku. Uvedená zmena znižuje ICUR o 175 eur/QALY.

5.2.6. Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, ToT)

Čas na liečbe DR modeluje fixným počtom cyklov zo štúdie ECHELON-1 cyklov, pričom nešpecifikuje či ide o mediánové alebo priemerné hodnoty (Tabuľka 14), teda nepoužíva štandardnú krivku ToT.

Tabuľka 14 Počty reálne podaných cyklov zo štúdie ECHELON-1 - scenár DR

Režim	Liečivo	Počet podaných cyklov
BV-AVD	BV	5,5
	AVD	5,6
ABVD	B	5,4
	AVD	5,7

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nastavenie DR v základom scenári. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- DR bol prostredníctvom výzvy č. 1 vyzvaný, aby predložil ToT krivky pre intervenciu a komparátor. DR predložil aktualizovaný model obsahujúci ToT krivku pre liečivo BV a AVD (v kombinácii s BV) zvlášť a taktiež pre B a AVD (v kombinácii s B) zo štúdie ECHELON-1 (Tabuľka 15). ToT krivky však v základnom scenári nevyužíva na výpočet nákladov na liečbu. NIHO preferuje zotrvanie na liečbe v prvej línii, náklady na lieky a ich podanie naviazať na ToT krivky. Uvedená zmena vedie k poklesu ICUR o 71 eur/QALY.

Tabuľka 15 ToT dáta zo štúdie ECHELON-1

Cyklus	BV-AVD		ABVD	
	BV	AVD	B	AVD
1	■	■	■	■
2				
3				
4				
5				
6				

Náklady na lieky

DR čerpá údaje o nákladoch na balenia liekov zo ZKL platného k 6/2023. V prípade liekov, ktoré nie sú zaradené do ZKL vychádza zo zoznamu liekov hrađených nad rámec kategorizácie VŠZP. DR v základnom scenári predpokladá, že relatívna intenzita dávky (z angl. Relative dose intensity, RDI) je u všetkých liečiv ■ %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Hodnotená intervencia BV je zaradená do ZKL. Podľa neverejných údajov z NCZI je priemerná úhrada zdravotných poisťovní za jedno balenie je nižšia ako úhrada uvedená v ZKL, preto predpokladáme, že ZP majú s DR uzatvorené zmluvy. BV sa vzhľadom na platné IO sa využíva v modeli v následnej liečbe a preto NIHO upravilo výšku úhrady za BV iba v následnej terapii, úhradu sme znížili z 3 055,89 € na ■ €, viac nižšie. Náklady na ostatné lieky boli porovnané so ZKL platného ku 10/2023 a nedošlo k ich úprave.
- Akceptujeme predpoklad DR o 100% RDI, keďže reálne údaje zo štúdie uvádzajú percentuálne hodnoty od ■ % do ■ %, ktoré sú porovnateľné so základným nastavením DR.

Náklady na následnú liečbu

DR čerpá údaje o percentuálnom zastúpení jednotlivých terapeutických režimov v následnej liečbe z prieskumu epidemiológie a manažmentu pacientov s HL v podmienkach klinickej praxe na Slovensku, ktorý poskytol v rámci žiadosti. Podľa DR všetci pacienti, ktorí sprogredujú v modeli, dostanú následnú liečbu v 2. a 3. línii. Jednotlivé percentuálne zastúpenia terapeutických režimov v následných líniiach liečby sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 16). V prípade chemoterapeutických režimov DR predpokladá, že náklady na chemoterapiu zodpovedajú nákladom na hospitalizáciu pacientov v špecializovaných centrách podľa DRG. Náklady na hospitalizáciu sa rovnajú základnej

sadzbe v týchto centrách pre rok 2023 (2 753 eur). Náklady na autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (z angl. Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) DR vyčíslil na 47 569,90 eur, zahŕňajú náklady na indukčnú liečbu (2-4 cykly chemoterapie v priebehu hospitalizácie), stimuláciu a zber kmeňových buniek, samotnú transplantáciu a monitoring pacienta po transplantácii počas 100 dní. V rámci liečby v tretej línii DR predpokladá nižšie zastúpenie BV v ramene s intervenciou BV-AVD ako v ramene s komparátorom ABVD, pričom sa opiera o výsledky štúdie ECHELON-1.

Tabuľka 16 Zastúpenie terapeutických režimov v následných líniiach liečby

Terapia	Percentuálne zastúpenie v ramene BV-AVD	Percentuálne zastúpenie v ramene ABVD	Celkové náklady na terapiu*
2. lúnia			
Chemoterapia (ICE, DHAP 3 cykly podávané počas hospitalizácie)	54 %	54 %	3x 2 753 € = <u>8 258 €</u>
Chemoterapia (3 cykly) + ASCT	20 %	20 %	3x 2 753 € + 47 570 € = <u>55 828 €</u>
Chemoterapia (3 cykly) + ASCT+ konsolidačná liečba BV	26 %	26 %	3x 2 753 € + 47 570 € + 12x (3x 3 055,89 € + 16,35 €) = <u>166 036 €</u>
+ rádioterapia	15 %	15 %	1 248 €
3. lúnia			
BV (9 cyklov)	5 %	36 %	9x (3x 3 055,89 € + 16,35 €) = <u>82 656 €</u>
BV (11 cyklov) + bendamustín (6 cyklov)	2 %	18 %	11x (3x 3 055,89 € + 16,35 €) + 6x (449,54 € + 32,70 €) = <u>2 893 €</u>
Bendamustín (6 cyklov)	36 %	13 %	6x (449,54 € + 32,70 €) = <u>2 893 €</u>
Chemoterapia (3 cykly podávané počas hospitalizácie)	56 %	33 %	3x 2 753 € = <u>8 258 €</u>

* DRG základná sadzba za hospitalizáciu v špecializovaných zariadeniach pre rok 2023 = 2 756 €, náklady na ASCT = 47 570 €, náklady na balenie BV = 3 055,89 €, náklady na podanie BV = 16,35 €, náklady na balenie bendamustínu = 449,54 € náklady na podanie bendamustínu = 32,70 €.

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie následnej liečby a zastúpenie jednotlivých režimov **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** rozdelenie terapeutických režimov v druhej línii v závislosti od predliečenosti BV. DR rozlišuje pri odvodení podielu pacientov v 3L predliečenosť BV, pričom využíva pomer zo štúdie ECHELON-1 rovný 7,4. Čiže terapeutické režimy založené na BV sú v tretej línii 7,4-krát menej využívané v ramene s pacientami predliečenými BV. V 2L DR predpokladá, že terapeutický režim v 1L nevyplýva na zastúpenie jednotlivých režimov. Z nastavenia DR vyplýva, že po liečbe BV v 1L až 26% pacientov dostane opäť BV v rámci konsolidačnej liečby v 2L. Zastúpenie jednotlivých terapeutických režimov v následnej liečbe po zaradení BV do ZKL NIHO považuje za zdroj neistoty. Otázne je, či liečba v 2L tiež závisí od predliečenosti BV, ako sa to javí v 3L. Rovnako ostáva otáznym pomer zastúpenia jednotlivých režimov v následnej liečbe. Po aplikovaní koeficientu 7,4 aj na terapiu v 2L by potenciálne dochádzalo k výraznému poklesu ICUR (o 6,6-tisíc eur/QALY). NIHO akceptuje rozdelenie podľa DR ako konzervatívny scenár.
- **Neakceptujeme** výpočet nákladov na následnú liečbu založený na úhrade za BV zo ZKL. BV je v súčasnosti hrazený v zmysle uzatvorených dohôd so zdravotnými poisťovňami. NIHO preto zmenilo úhradu za BV na ■■■ eur, čo je vážny priemer neverejných úhrad z údajov NCZI. Pri výpočte sa nezohľadnili údaje zo ZP Dôvera, lebo na základe iných údajov nepovažujeme vykazovanie neverejných úhrad u tejto ZP za zodpovedajúce skutočnosti. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 3-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme** predpoklad DR, že všetci pacienti s progresiou ochorenia sú liečení v následných líniiach terapie. Klinický odborník A, prostredníctvom mailovej komunikácie vysvetlil, že len veľmi malý počet pacientov s progresiou ochorenia nepostupuje žiadnu následnú terapiu.
- **Akceptujeme** nacenenie zvyšných nákladov na jednotlivé liečebné režimy v následnej liečbe. Jednotkové náklady na podané liečivá a výkony sú v súlade so ZKL a Databázou jednotkových nákladov MZ SR.

Náklady na sledovanie pacienta a liečbu nežiaducich udalostí

Monitoring pacienta v modeli je rozdelený na päť období v závislosti od zdravotného stavu a času od začiatku liečby. Frekvencie jednotlivých vyšetrení spolu s nákladmi sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 17). DR poskytol v rámci prílohy k FER dokument s názvom Nacenenie zdravotnej starostlivosti, ktorý podrobne popisuje výpočet jednotlivých nákladov na sledovanie pacienta a taktiež liečbu nežiaducich udalostí. DR pri odhade nákladov na liečbu AE vychádza z predpokladu, že pacient je počas liečby hospitalizovaný a tak sú náklady rovné nákladom na hospitalizáciu pacienta.

Tabuľka 17 Frekvencia monitorovania pacienta a jednotkové náklady použité v modeli

Položka	Ročná frekvencia vyšetrení			Jednotkové náklady	
	V stave pred progresiou		V stave po progresii		
	Do pol roka	0,5 – 4 roky			Po 4 rokoch
Návšteva lekára	1 x za 4 týždne	1 x za 3 mesiace	1 x za rok	1 x za 3 mesiace	6,49 €
Krvný obraz	1 x za 4 týždne	1 x za 3 mesiace	1 x za rok	1 x za 3 mesiace	0,75 €
Biochémia	1 x za 4 týždne	1 x za 3 mesiace	1 x za rok	1 x za 3 mesiace	6,41 €
CT vyšetrenie	50 % pacientov 1 x za 2 roky	50 % pacientov 1 x za 2 roky	-	50 % pacientov 1 x za 2 roky	166,90 €
PET vyšetrenie	50 % pacientov 1 x za 2 roky	50 % pacientov 1 x za 2 roky	-	50 % pacientov 1 x za 2 roky	1 343,58 €

Zdroj: [12]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Náklady na sledovanie pacienta a liečbu nežiaducich udalostí **akceptujeme**, v použitom postupe sme neidentifikovali nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

DR v modeli aplikuje náklady na rádioterapiu pred progresiou u 26 % pacientov v oboch ramenách. Náklady na aplikovanie 15 frakcií a plánovanie rádioterapie DR vyčíslil na 1 248 €. DR predpokladá, že 60 % pacientov liečených komparátorom ABVD dostane liečbu ambulantne a zvyšok pacientov počas hospitalizácie. V prípade intervencie predpokladá, že všetci pacienti sú liečení ambulantne. Pri ambulantnom podaní predpokladá úhradu vo výške 47,79 eur a pri hospitalizácii 2 753 eur. Základný scenár predložený DR počíta s profylaktickým podávaním rastových faktorov pri administrácii liečby v priebehu hospitalizácie tak, že k nákladom na hospitalizáciu (DRG) pripočíta náklady na liečivo filgrastim.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu nákladov na administráciu, podiel pacientov s podaním liečby BV-AVD počas hospitalizácie sme nastavili rovnako ako u komparátora na 40 %. NIHO nepovažuje výrazný rozdiel v spôsobe podávania oboch režimov (ambulantne alebo počas hospitalizácie) za zodpovedajúci klinickej praxi.
 - Odborník A vysvetlil, že všetci pacienti liečení režimom ABVD sú hospitalizovaní, keďže liečivá dakarbazín a vinblastín sa nemôžu podávať ambulantne, ak sú hrazené z VZP. Odborník A tiež uviedol, že dve pracoviská na Slovensku, konkrétne Hematologické odd. FNŠP v Banskej Bystrici a NOÚ v Bratislave, majú v tomto výnimku. Preto predpokladáme, že časť pacientov, ktorí užívajú dakarbazín a vinblastín, sú liečení aj ambulantne a akceptujeme nižší ako 100 % podiel pacientov, ktorým budú tieto liečivá administrované počas hospitalizácie (teda 40 % podiel hospitalizovaných pri komparátore).
 - Zároveň sú liečivá dakarbazín a vinblastín tiež súčasťou režimu BV-AVD, preto predpokladáme, že aj pacienti liečení intervenciou musia byť hospitalizovaní. V prípade intervencie ako zjednodušujúci predpoklad sme aplikovali rovnaký podiel hospitalizovaných pacientov ako DR využíva pri komparátore (40 %). Veľkosť podielu hospitalizovaných pacientov je neistá, avšak pri aplikovaní rovnakého podielu hospitalizovaných pacientov pre komparátor a intervenciu je výsledok analýzy nákladovej efektívnosti nezávislý od veľkosti tohto podielu. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o 16-tisíc eur/QALY.

- **Akceptujeme** vyčíslené náklady na ambulantné podanie liečby. DR pri výpočte nákladov na ambulantné podanie liečby nepočítal s nákladmi na riedenie pre každú ampulku liečiva. Uvedená zmena má však zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** zahrnutie nákladov na profylaktickú liečbu výlučne v priebehu hospitalizácie a spôsob, akým boli tieto náklady zahrnuté. NIHO považuje za potrebné zahrnúť náklady na profylaktickú liečbu rastovými faktormi nezávisle od hospitalizácie.
 - Náklady na profylaktickú liečbu sme odstránili z nákladov na hospitalizácie, aby nedochádzalo k dvojitému započítavaniu týchto nákladov. NIHO vyčíslo náklady na hospitalizáciu len podľa základných sadzieb špecializovaných zdravotníckych zariadení, teda na ■■■ eur.
 - Následne sme profylaktickú liečbu modelovali pre všetkých pacientov podľa ToT krivky. Podľa SPC sa pri liečbe dospelých pacientov s predtým neliečeným HL, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu, odporúča primárna profylaxia s podporou rastového faktora (G-CSF). Model dodaný DR umožňuje aplikovať náklady na podpornú terapiu filgrastimom a pegfilgrastimom, pričom ich zastúpenie v klinickej praxi vychádza zo štúdie ECHELON-1. NIHO upravilo podiel pacientov užívajúcich G-CSF tak, aby každý pacient liečený BV dostával profylaxiu v súlade s SPC. Nastavenie je v súlade aj s odporúčaniami v rámci štúdie ECHELON-1, v ktorej po výskyte vysokej miery neutropénii odporúčala v ramene s BV-AVD u všetkých pacientov profylaxia G-CSF. V ramene s intervenciou BV-AVD dostáva ■■■ pacientov filgrastim a ■■■ pegfilgrastim. V prípade komparátora NIHO aplikovalo percentuálne podiely priamo bez úpravy zo štúdie ECHELON-1 na úrovni ■■■ (filgrastim) a ■■■ (pegfilgrastim). NIHO zároveň upravilo percentuálne podiely výskytu febrilnej neutropénie, neutropénie a zníženým počet neutrofilov pre rameno s intervenciou podľa podskupiny pacientov zo štúdie ECHELON-1 užívajúcich profylaxiu G-CSF (popísané vyššie v časti 5.2.3.) Pri vyčíslení nákladov za podanie NIHO vychádzalo z nacenenia zdravotnej starostlivosti dodaného DR, pričom náklady na filgrastim sú vyčíslené na ■■■ eur a na pegfilgrastim ■■■ eur.
 - Uvedené zmeny vo výpočte nákladov na G-CSF viedli ku zvýšeniu ICUR o 115 eur.
- Ostatné náklady zahrnuté v modeli **akceptujeme**.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje lichobežníkovú (z angl. trapezoidal method) metódu korekcie na polovicu cyklu. Korekcia nie je aplikovaná na náklady na liečbu v prvej línii (lieky a administrácia) a na jednorazovo pripočítané náklady a prínosy (náklady na rádioterapiu a liečbu AE).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber metódy korekcie a jej aplikáciu do modelu **akceptujeme**. Pri výpočte nákladov na následnú liečbu však DR neaplikoval korekciu na polovicu cyklu, keďže počítal len so sprogredovanými pacientami v danom cykle. Vzhľadom na malý vplyv na výsledok analýzy nastavenie akceptujeme.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá, že sa nespotrebované balenia budú zdieľať, preto sú započítané do nákladov. Náklady sa počítajú vzhľadom na dávkovanie podľa SPC, v prípade BV sa má užiť 1,2 mg liečiva na kg váhy. DR vypočítal počet podaných balení na základe priemernej hmotnosti pacienta v IV. štádiu zo štúdie ECHELON-1.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** aplikovanie zahrnutia odpadu. Nepredpokladáme, že by sa nespotrebovaná časť už nariadeného liečiva podala ďalším pacientom. Uvedené nastavenie modelu je v súlade s odporúčaniami uvedenými v SPC.
- **Neakceptujeme** výpočet počtu spotrebovaných balení BV založený na priemernej hmotnosti pacienta. Pacient s hmotnosťou do 83 kg spotrebuje 2 balenia liečiva. Ak má pacient hmotnosť vyššiu, sú potrebné 3 balenia liečiva BV. Model sme upravili s použitím zjednodušujúceho predpokladu, že hmotnosť pacienta sa riadi log-normálnym rozdelením podľa distribúcie hmotnosti mužov [51]. Použili sme priemernú váhu pacientov podľa štúdie ECHELON-1 73,53 kg a štandardnú odchýlku 7,35 kg (10%) podľa údajov DR v probabilistickej analýze senzitivity. Tri balenia liečiva BV by tak potrebovalo 9,6 % pacientov. Uvedená zmena v prípade liečby BV v prvej línii a v následnej zvyšuje ICUR o 3,9-tisíc eur/QALY. NIHO nedisponuje reálnou distribúciou hmotností pacientov s HL a vzhľadom na bimodálnu vekovú incidenciu HL je

predpoklad o log- normálnej distribúcii hmotností čiastočne zjednodušujúci. Výpočet počtu balení na základe distribúcie hmotností NIHO implementovalo aj do modelu dopadu na rozpočet (časť 6.3).

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorého prepočet výsledku prebieha takmer okamžite a automaticky, bez potreby zapnutia makra. Model ponúka pre užívateľa viacero možností nastavení a výberu štruktúr modelu, čo pri grafickej neprehľadnosti mierne komplikuje jeho štúdium. Farmako-ekonomický rozbor je doplnený viacerými prílohami, ako „nacenenie ZS“ v programe MS Excel a „Statistical Analyses Report“ ktoré poskytujú vysvetlenie pre väčšinu nastavení modelu.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme model dodaný DR v rámci odpovede na výzvu č.1, v ktorom je vypnutá možnosť výpočtu nákladov na liečbu podľa krivky ToT a ktorého výsledky sú v zhode s výsledkami modelu dodaného v rámci žiadosti. Dáta použité v modeli pochádzajú zo štúdie ECHELON-1 s mediánom sledovania 73 mesiacov. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18). Kombinovaný terapeutický režim BV-AVD v základnom scenári dosahuje ICUR ■■■ eur/QALY voči komparátoru ABVD. NIHO predpokladá, že rozhodovanie o zmene indikačného obmedzenia lieku Adcetris prebehne v roku 2024, preto je prahová hodnota v základnom scenári DR 202-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	BV-AVD	ABVD
Roky života (nediskontované)	30,66	28,15
QALY		
pred progresiou	10,40	9,52
po progresii	1,88	2,01
zníženie kvôli NÚ	-0,006	-0,003
spolu	12,27	11,53
Náklady		
Lieky	■■■ €	3 254 €
Podanie liekov	530 €	12 754 €
PF monitoring a sledovanie pacienta	1 562 €	1 476 €
PD monitoring a sledovanie pacienta	1 005 €	1 074 €
Následná liečba	14 006 €	25 615 €
Vedľajšie udalosti	2 785 €	1 726 €
Rádioterapia	324 €	324 €
spolu	■■■ €	46 223 €
BV-AVD vs.		ABVD
Inkrementálne QALY		0,7431
Inkrementálne náklady		■■■ €
ICUR		■■■ €/QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur/QALY *		201 886

*doplnené NIHO, predpokladaná prahová hodnota pre rok 2024 podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z.. V čase publikovania hodnotenia ešte nebola k dispozícii presná hodnota HDP na obyvateľa za rok 2022.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [12]

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

V predložennom základnom scenári sme identifikovali 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 a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Skrátenie časového horizontu na 61 rokov
- Úprava koeficientu SMR na hodnotu 3,96
- Úprava priebehu krivky mPPS a jej limitácia krivkou mTTD
- Výpočet prínosov naviazaný na ToT krivku
- Úprava trvania AE znížený počet neutrofilov
- Implementácia poklesu kvality života pacienta z dôvodu starnutia populácie
- Výpočet nákladov na liečbu podľa ToT krivky (lieky + administrácia)
- Úprava nákladov na BV v následnej terapii
- Úprava podielu hospitalizovaných pacientov pri liečbe BV-AVD
- Implementácia podpornej liečby rastovými faktormi v súlade s SPC a naviazanie výpočtu na ToT krivku
- Úprava výskytu AE u pacientov užívajúcich profylaktickú liečbu
- Úprava spotreby balení BV podľa distribúcie hmotnosti pacientov

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 19), kombinácia BV-AVD dosahuje ICUR voči ABVD na úrovni **113 971 eur/QALY**, a preto je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s ABVD je 201 887 eur/QALY).

Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	BV-AVD	ABVD
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY	■	■
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
spolu	■	■
Náklady	■	■
Lieky	■	■
Podanie liekov	■	■
Podporná liečba	■	■
PF monitoring a sledovanie pacienta	■	■
PD monitoring a sledovanie pacienta	■	■
Následná liečba	■	■
Vedľajšie udalosti	■	■
Rádioterapia	■	■
spolu	■	■
BV-AVD vs.		ABVD
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■ €
ICUR		113 971 €/QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur/QALY *		201 886,72

* doplnené NIHO, predpokladaná prahová hodnota pre rok 2024 podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z.. V čase publikovania hodnotenia ešte nebola k dispozícii presná hodnota HDP na obyvateľa za rok 2022.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [12]

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 20: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že pri použití nákladovo efektívnej úhrady nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva z nasledujúcich dôvodov:

- Použitie údajov z klinickej štúdie ECHELON-1 vyhodnotených investigátorom. Tieto výsledky sú v ukazovateli OS pozitívnejšie v prospech hodnotenej intervencie. NIHO považuje výsledky vyhodnotené nezávislým kontrolným výborom za objektívnejšie pri hodnotení klinického prínosu. Miera neistoty prameniaca z údajov vyhodnotených investigátorom je neistá.
- Použitie údajov o účinnosti pre subpopuláciu pacientov v IV. štádiu. Analýza údajov pre túto populáciu pacientov nebola definovaná v cieľoch klinickej štúdie ECHELON-1.
- Nedodanie kompletných dôkazov z klinickej štúdie z najnovšieho DCO. DR využíva vo FEM údaje z najnovšieho DCO. Model obsahuje KM krivku mPFS, no ostatné údaje ako HR a intervaly spoľahlivosti DR nedodal.
- Využitie percentuálnych podielov výskytu nežiaducich udalostí z celej populácie štúdie na populáciu pacientov v IV. štádiu v prípade komparátora.
- Použitie limitácie všeobecnou mortalitou, ktorá nezohľadňuje vekovú distribúciu u pacientov s HL.
- Nezohľadnenie nárastu kvality života vyliečených pacientov po progresii ochorenia.
- Použitie zjednodušujúceho predpokladu log-normálnej distribúcie hmotnosti a nezohľadnenie vekovej distribúcie pacientov s HL pri výpočte počtu spotrebovaných balení BV v rámci úpravy NIHO.

V nastavení NIHO však zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- Akceptovanie komplikovanejšieho Markovovho modelu namiesto štandardného PSM modelu.
- Predpoklad rovnakého rozdelenia pacientov v druhej línii terapie medzi liečebné režimy v ramene intervencie a ramene komparátora, ktoré nezohľadňuje predliečenosť pacientov s BV.

Neistotu považujeme za strednú aj vzhľadom na výsledok. Ak by odstránením vyššie uvedených neistôt kleslo inkrementálne QALY z ■ na ■, prahová hodnota by klesla na 101-tisíc eur/QALY. V tom prípade by BV nesplnil kritéria nákladovej efektívnosti pri požadovanej úhrade za balenie.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Adcetris v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■■■ eur a čistý dopad intervencie BV-AVD vo výške ■■■ eur.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Adcetris.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR pri odvodzovaní počtu pacientov vhodných na liečbu hodnotenou intervenciou BV-AVD vychádza z incidencie HL podľa údajov poskytnutých zdravotnými poisťovňami pre NCZI (Národné centrum zdravotníckych informácií). Incidenciu na úrovni 174 pacientov ročne DR vypočítal ako aritmetický priemer incidencie za roky 2017 až 2021 [52]. Pri odhade podielu neliečených pacientov v IV. štádiu vychádza z prieskumu reálnej klinickej praxe za roky 2019 a 2020 (36,5 %). DR predpokladá postupný nárast penetrácie trhu zo ■■■ na hodnotu ■■■ v priebehu štyroch rokov. Rozšírenie IO Adcetrisu v ZKL predpokladá od 1.6.2024 [12]. DR ďalej v analýze dopadu na rozpočet predpokladá:

- Pacienti v rámci roka začínajú liečbu rovnomerne, čiže rovnaký počet pacientov začína liečbu v každom mesiaci.
- Dávkovanie liekov je rovnaké ako vo farmako-ekonomickej analýze, pre jednoduchosť predpokladá jednotné trvanie liečby v oboch ramenách na úrovni 5,5 cyklov.
- DR počíta iba s priamymi nákladmi na lieky, ktoré vychádzajú zo ZKL alebo zo Zoznamov liekov hrađených nad rámec kategorizácie.
- Pri výpočte dopadu na rozpočet komparátora predpokladá, že ■■■ pacientov je hospitalizovaných s nákladmi vyčíslenými na 2 753 eur.
- Dĺžka cyklu v modeli dopadu na rozpočet je ■■■ dní, v zhode s dĺžkou terapeutického cyklu.

Výpočet počtu pacientov na liečbe intervenciou BV-AVD sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 21). Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 22).

Neakceptujeme predpoklad o zaradení lieku Adcetris do ZKL v júni 2024. NIHO upravilo dátum zaradenia do ZKL na apríl 2024, čo je najskorší možný termín zaradenia do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty. **Túto zmenu NIHO vykonalo aj v scenári DR**, s cieľom jednoduchšieho porovnania výsledkov modelovania.

Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

	Podiel (%)	Počet pacientov	Zdroj
Incidenca HL	-	174	[52]
de novo diagnostikovaní v IV. štádiu	36,5%	64	[12]
Výsledný odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu BV-AVD		64	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu rozpočet dodaného DR [12]

Tabuľka 22 Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

Počet pacientov	2024*	2025	2026	2027	2028
Penetrácia trhu	■	■	■	■	■
Začínajúci liečbu	■	■	■	■	■
Pokračujúci v liečbe z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■

*NIHO upravilo dátum zaradenie do ZKL ku 1.4.2024 a zároveň dĺžka cyklu v modeli je 28 dní

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu rozpočet dodaného DR [12]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 23 a Tabuľka 24).

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■
Náklady na BV pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na AVD (pri BV)	■	■	■	■	■
Náklady na BV-AVD pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na komparátor ABVD	123 350 €	217 007 €	232 969 €	248 932 €	264 895 €
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■	■	■

*NIHO upravilo dátum zaradenie do ZKL ku 1.4.2024 a zároveň dĺžka cyklu v modeli je 28 dní

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR [12]

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Rok	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■
Náklady na BV pri požadovanej úhrade	■	■	■
Náklady na AVD (pri BV)	■	■	■
Náklady na BV-AVD pri požadovanej úhrade	■	■	■
Náklady na komparátor ABVD	171 239 €	220 690 €	236 653 €
Čistý dopad na rozpočet	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR [12]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Predpoklady DR použité pri odvedení pacientov vhodných na liečbu intervenciou BV-AVD neakceptujeme.

Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** výpočet populácie pacientov na základe vekovo neohraničenej incidencie HL. DR využíva ako zdroj údajov dáta hlásené ZP pre celú vekovú populáciu pacientov, vrátane pacientov do 18 rokov. DR v navrhovanom indikačnom obmedzení limituje použitie len na liečbu dospelých pacientov. Portál NCZI neumožňuje výber populácie od 18 rokov, ale umožňuje výber populácie od 15 rokov, alebo od 20 rokov. Uprednostňujeme údaje o incidencii pacientov starších ako 20 rokov ako konzervatívny scenár. Priemernú incidenciu 155 pacientov za rok sme vypočítali ako aritmetický priemer vekovo ohraničenej incidencie za roky 2017 až 2022 [52].
- **Neakceptujeme** predpoklad, že všetci pacienti s HL majú pozitivitu CD30. Odhad incidencie zahŕňa aj pacientov s NLPHL, u ktorých sa predpokladá CD30-. Do modelu sme implementovali podiel CD30 pozitívnych pacientov z pomedzi pacientov s HL na úrovni 95 % [1].

- **Akceptujeme** podiel novodiagnostikovaných pacientov v IV. štádiu z prieskumu poskytnutého DR.
- **Akceptujeme** DR odhadovaný vývoj penetrácie trhu. NIHO vyzvalo DR prostredníctvom e-mailovej komunikácie, aby vysvetlil, na základe akých predpokladov a zdrojov bola odvodená penetrácia trhu. DR vysvetlil, že nie všetci pacienti s HL v IV. štádiu sú vhodní na liečbu režimom BV-AVD. Jedná sa o pacientov vo vyššom veku, s pridruženými komorbiditami, horším výkonnostným stavom a rizikom preexistujúcej periférnej polyneuropatie. U týchto pacientov sa uprednostňuje režim AVD. Naopak u populácie pacientov v nízkom veku s dobrým výkonnostným stavom DR predpokladá liečbu režimom eBEACOPP v rámci PET adaptovaného prístupu. Odhadovaná penetrácia trhu je porovnateľná s penetráciou trhu odhadnutou odborníkom A, ktorého NIHO kontaktovalo prostredníctvom e-mailovej komunikácie. Odborník odhadol penetráciu trhu na úrovni 40 %.
- Pre zjednodušenie výpočtov čistého dopadu na rozpočet predpokladáme, že BV-AVD nahrádza výlučne liečbu ABVD. V reálnej praxi by však čiastočne nahradil aj zvyšné súčasné liečebné režimy, ktoré sú navyše lacnejšie než ABVD. Vzhľadom na nízky podiel zvyšných liečob (cca 6 % súčasného trhu liečby HL [2]) je tento predpoklad mierne optimistický.

Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu BV-AVD podľa NIHO je uvedený v tabuľkách nižšie (Tabuľka 25 a Tabuľka 26).

Tabuľka 25 Výpočet počtu incidentných pacientov vhodných na liečbu BV-AVD podľa NIHO

	Podiel (%)	Počet pacientov	Zdroj
Incidencia HL		174	[52]
Incidencia HL u starších ako 20 rokov		155	[52]
Klasický HL (CD30+)	95%	147	[1]
de novo diagnostikovaní v IV. štádiu	36,5%	54	[12]
Výsledný odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu BV-AVD		54	

Tabuľka 26 Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. Rok
Noví pacienti	54	54	54	54	54
Penetrácia trhu	■	■	■	■	■
Novoliečení pacienti	■	■	■	■	■

Neakceptujeme základné nastavenie modelu dopadu na rozpočet dodaného DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zjednodušujúci predpoklad DR o jednotnom zotrvaní na liečbe v priemere 5,5 cyklov pre všetky liečivá. DR po výzve č. 1 dodal v CUA odeli ToT krivky pre BV, AVD v terapeutickom režime BV-AVD, Bleomycín a AVD v terapeutickom režime ABVD. NIHO naviazalo počet podaných terapeutických cyklov v BIA modeli na priebeh týchto kriviek.
- **Neakceptujeme** nahradenie nákladov na komparátora nákladmi na hospitalizáciu v prípade ■ hospitalizovaných pacientov. DR predpokladá, že ■ pacientov liečených komparátorom je hospitalizovaných a tak náklady na ich liečbu nahrádza nákladmi na hospitalizáciu, keďže všetky liečivá v prípade terapeutického režimu ABVD predstavujú nepripočítateľné položky DRG. Diskusia k podielu pacientov liečených počas hospitalizácie je uvedená vyššie (časť 5.2.6). NIHO preferuje výpočet nákladov na liečbu intervenciou a komparátorom založený na úhradách ZP. Rovnaký spôsob výpočtu DR využíva aj v CUA modeli, kde s nákladmi na hospitalizáciu počíta pri výpočte nákladov na administráciu a nezamieňa ich s nákladmi na liečivá.
- **Neakceptujeme** dátum rozšírenia IO lieku Adcetris ku 1.6.2024. NIHO pri odhade dátumu zaradenia do ZKL využíva najbližší možný termín vzhľadom na zákonné lehoty. Preto NIHO nastavilo dátum zmeny IO na 1.4.2024.
- Zmenili sme nastavenie modelu v prípade dátumu prvej dávky liečiva ■ dní od rozšírenia IO. NIHO nepovažuje dobu ■ dní za opodstatnenú a preto tento odklad liečby zmenilo na 0 dní.
- **Neakceptujeme** výpočet spotreby balení lieku Adcetris na základe priemernej hmotnosti pacienta. NIHO v modeli upravilo výšku nákladov na liečbu liekom Adcetris vypočítanú s použitím distribúcie hmotností pacientov v súlade s nastavením farmako-ekonomického modelu (viac v časti 5.2.6).
- Ostatné nastavenia modelu dopadu na rozpočet **akceptujeme**.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Adcetris v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■■■ eur, a čistý dopad intervencie BV-AVD vo výške ■■■ eur.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Adcetris.

Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 27 a Tabuľka 28).

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov z minulého roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na BV pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na AVD (pri BV)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na BV-AVD pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na komparátor ABVD	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*NIHO predpokladá zaradenie do ZKL ku 1.4.2024 a zároveň dĺžka cyklu je 28 dní

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

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

Rok	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov z minulého roku	■■■	■■■	■■■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■■■	■■■	■■■
Náklady na BV pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Náklady na AVD (pri BV)	■■■	■■■	■■■
Náklady na BV-AVD pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Náklady na komparátor ABVD	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú štatisticky významný prínos intervencie BV-AVD voči komparátoru ABVD v ukazovateľoch mPFS a PFS a taktiež sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania pacientov. Kombinovaný terapeutický režim BV-AVD je spojený s vyšším rizikom vzniku neutropénie a periférnej neuropatie [40, 41, 42]. Podľa SPC sa odporúča profylaxia neutropénie pomocou G-CST [18]. Liečivo BV nahrádza bleomycín v režime ABVD, ktorý vykazuje významnú pľúcnu toxicitu [12].

Neboli identifikované žiadne etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach hodnoteného terapeutického režimu.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník A uviedol, že u pacientov v pokročilom III.- IV. štádiu novodiagnostikovaného klasického HL (cHL) CD30+ je potreba zmeny liečby už v I. línii terapie. Klinický odborník C vidí výzvu pre profesionálne hodnoty práve vo vyššom výskyte neuropatie, naopak implementácia lieku Adcetris prináša menšie riziko vzniku sekundárnych malignít u pacientov. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Adcetris na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Pacienti pre LyL uviedli, že nemajú vedomosť o faktoroch, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu. Manažment patientskej organizácie LyL vníma určité regionálne bariéry medzi východnou a západnou časťou republiky v dostupnosti jednotlivých možností liečby. V mailovej komunikácii odborník A vysvetlil, že výnimku na ambulantné podanie liečby majú len niektoré pracoviská na Slovensku, čo potvrdzuje existenciu regionálnych bariér. Jedna pacientka uviedla, že „počula o neuropatii u niektorých pacientov“ ako faktore zabraňujúcom prístupu.

Hradenie lieku Adcetris ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti.

Preukázané prínosy sú limitované kritériami pre zaradenie a vylúčenie pacientov z klinickej štúdie ECHELON-1. Prínosy sa potvrdili len pre populáciu pacientov s najlepšimi výkonnostnými stavmi 0 - 1 podľa ECOG, keďže pacienti s PS 2 tvorili len 4 % z populácie v štúdiu [40] a pacienti s horším PS ako 2 neboli do štúdie vôbec zaradení.

7.2. Organizačné aspekty

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

Liek Adcetris je podávaný prostredníctvom intravenózneho infúzie v priebehu 30 minút pod dohľadom lekára so skúsenosťami s použitím liekov proti rakovine. Adcetris musí byť podávaný špecializovanou intravenóznou linkou a nesmie sa miešať s inými liekmi. Pre všetkých pacientov s HL sa odporúča od prvej dávky primárna profylaxia s G-CSF. Liečivo sa na podanie pripravuje v aseptických podmienkach a po príprave infúzneho roztoku sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín [18].

Klinický odborník uviedol, že „uvedená liečba Hodgkinovho lymfómu (HL) sa podáva na klinikách, ktoré sú schválené MZ SR na aplikáciu a podávanie chemoterapie, a danú liečbu indikuje a podáva atestovaný lekár z odboru hematológie a transfúziológie a z odboru onkológie“.

V mailovej komunikácii klinický odborník vysvetlil, že liek Adcetris by sa mohol podávať pacientom ambulantne (na výnimku revízneho lekára) a následne by pacient musel byť hospitalizovaný na podanie zvyšných liečiv z terapeutického režimu. Hospitalizácia je potrebná kvôli podaniu liečiv dakarbazín a vinblastín, ktoré sa nemôžu podávať ambulantne, keďže ich neprepláť ZP. Výnimku majú pracoviská NOU v Bratislave a Hematologické odd. FNŠP Banská Bystrica, ktoré podávajú liečbu ambulantne.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa preskripčného obmedzenia má liečbu indikovať onkológ alebo hematológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa vyjadrení pacientov pre LyL vyplýva, že pacienti ktorý mali skúsenosti s užívaním BV zažívali miernejšie nežiaduce účinky z liečby. Je potrebné však poznamenať, že osobné skúsenosti pacientov sú založené zrejme na monoterapii v iných indikáciách.

Výsledky klinickej štúdie ECHELON-1 preukázali vyššiu mieru nežiaducich udalostí ako neutropénia a neuropatia v ramene s intervenciou BV-AVD v porovnaní s komparátorom ABVD. Naopak sa pozorovala nižšia pľúcna toxicita a mierne sa znížila miera výskytu sekundárnych malignít po ukončení liečby.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Z vyjadrení LyL vyplýva, že existuje nerovnosť v dostupnosti liečby, konkrétne „či má pacient z periférie "na to" cestovať pravidelne do centier na podávanie liečby, kontroly, atď.“.

Navrhnuté indikačné obmedzenie DR obmedzuje možnosť podávania liečby BV-AVD na špecializované centrá lokalizované v štyroch krajoch (Bratislava, 2x Košice, Martin a Banská Bystrica). Pre pacientov z iných krajov môžu byť vystavený vyššej časovej a finančnej záťaži spojenej s pravidelným cestovaním do týchto centier čo predstavuje potenciálnu nerovnosť v prístupe k liečbe.

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

LyL uvádza, že opýtaní pacienti väčšinou pokračovali pri terapii BV v pracovnom živote. Jedna pacientka uviedla, že pociťovala únavu. Ďalej LyL uvádza, že schopnosť pracovať je individuálna a závisí od ďalších komplikácií počas liečby. Taktiež pacienti hodnotili ako pozitívum miernejšie nežiaduce účinky. Osobné skúsenosti pacientov zrejme pochádzajú z užívania liečby v iných indikáciách ako hodnotená indikácia, keďže svoje osobné skúsenosti s BV porovnávajú so skúsenosťami s chemoterapeutickými režimami.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa vyjadrení pacientov pre LyL je potrebné aby ošetrojúci lekár oboznámil pacienta so všetkými benefitmi, nežiaducimi účinkami a dôsledkami nedodržiavania liečby. Taktiež je podľa jedného pacienta potrebné nežiaduce účinky odprezentovať s nádejou na vyliečenie. Z poskytnutých odpovedí pacientov vyplýva, že osobné skúsenosti pacientov zrejme pochádzajú z užívania liečby v iných ako hodnotených indikáciách.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Terapeutický režim BV-AVD sa podáva dospelým pacientom. Počas liečby sa má zabrániť tehotenstvu a ženy by mali užívať dve účinné metódy antikoncepcie, keďže sa preukázala reprodukčná toxicita BV na zvieratách. V neklinických štúdiách sa preukázalo, že liečba BV viedla ku testikulárnej toxicite [18].

Podľa prieskumu LyL pacienti uvádzali, že nemajú vedomosť o rizikách poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov.

Pri pacientoch s poruchou funkcie obličiek a pečene je potrebné pozorne sledovať výskyt nežiaducich udalostí [18].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. 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): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autori: Ing. Martin Schoeller, PhD.
Interná kontrola a konzultácia: MUDr. Matej Palenčár
Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]
Odborník C: [REDACTED]

Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Schoeller M., Tomek F., Grajcarová, L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo brentuximab vedotín (Adcetris) v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 45; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhĺásenie

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] Plank, L., Vranovský, A., Ballová, V., et al. Stratégia liečby malígnych lymfómov – Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. *Onkol. Supl.*, **2018**, 13, ISSN 1336-8176. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [2] Ladická, M. Hodgkinov lymfóm – výstupy z registra Lymfómovej skupiny Slovenska v roku 2018. *Onkol.*, **2019**, 14(1). Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_1_2019_final%20%E2%80%93%20Ladicka.pdf
- [3] Varga, V., Kozak, D., Palencar, M. Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 27; 2023; Bratislava: NIHO.
- [4] Weniger, M.A., Küppers, R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*, **2021**, 35, 968-981. DOI: 10.1038/s41375-021-01204-6
- [5] van der Weyden, C.A., Pileri, S.A., Feldman, A.L. et al. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood cancer journal*, **2017**, 7, e603. DOI: 10.1038/bcj.2017.85
- [6] Weiss, L.M. Atypical Phenotypes in Classical Hodgkin Lymphoma. *Surgical Pathology*, 2013, 6, 729–742. DOI: 10.1016/j.path.2013.08.011
- [7] Thomas, R. K., Re, D., Zander, T., et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, **2002**, 13, 147-152. DOI: 10.1093/annonc/mdf652
- [8] Kaseb, H., Babiker, H.M. Hodgkin Lymphoma. StatPearls [Internet], **2022**. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>
- [9] UpToDate: LaCasce, A. S., Ng, A. K., Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors. Dostupné online dňa 3.7.2023 na odkaze: <https://www.uptodate.com/contents/hodgkin-lymphoma-epidemiology-and-risk-factors>
- [10] Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, **2022**, 97 (11), 1478-1488. DOI: 10.1002/ajh.26717
- [11] Ballová, V. Hodgkinov lymfóm. *Onkológia*, **2008**, 2, 89-92. Dostupné online dňa 4.7.2023 na odkaze: <https://www.solen.sk/storage/file/article/0c4f9e8a960cfab9a3de6401be4eff1c.pdf>
- [12] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Adcetris a jeho prílohy; ID konania 28971, **2023**. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28971>
- [13] Lymfómová skupina Slovenska, Hodgkinov lymfóm, Informácie a odporúčania pre pacientov. Dostupné online dňa 4.7.2023 na odkaze: <https://lymfom.sk/engine/wp-content/uploads/2019/07/brozura-Hodgkinov-lymf%C3%B3m-1.pdf>
- [14] Cheng, J., Bell, D., Sharma, R., et al. Cotswolds-modified Ann Arbor classification. Reference article, *Radiopaedia.org* (dostupné online 4.7.2023) DOI: 10.53347/rID-63812
- [15] Eichenauer, D. A., Aleman, B., M., P., André, M. et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, **2018**, 29, 4, iv19-iv-29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080
- [16] Pfleger, R., Bell, D., Knipe, H., et al. Deauville five-point scale. Reference article, *Radiopaedia.org*, **2014**. Dostupné online dňa 10.7.2023. DOI: 10.53347/rID-32555
- [17] NCCN, **2023**: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma (version 2.2023). Dostupné online dňa 10.7.2023 na odkaze: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
- [18] ŠUKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Adcetris. Dostupné online dňa 10.7.2023 na odkaze: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_sk.pdf
- [19] Pommier, Y., LEO, E., Zhang, H.L. et al. DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chem. Biol.*, **2010**, 17(5), 421-433. DOI: 10.1016/j.chembiol.2010.04.012
- [20] ŠUKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Doxorubicin Sandoz 2mg/ml. Dostupné online dňa 10.7.2023 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=709202&dok_sec=180a9022deef7a475a3d6147d0341734
- [21] Salerni, L. B., Bates, D. J., Albershardt, T. C. et al. Vinblastine induces acute, cell cycle phase-independent apoptosis in some leukemias and lymphomas and can induce acute apoptosis in others when Mcl-1 is suppressed. *Mol. Cancer Ther.*, **2010**, 9(4), 791-802. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0028
- [22] VŠZP; Zoznam liekov hrađených nad rámec kategorizácie 8.6.2023. Dostupné online dňa 11.7.2023 na odkaze: https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/zoznam_nad_ramec_8_jun2023.zip

- [23] SUKL; Súhrnní údaje o prípravku Vinblastin Teva 1 mg/ml. Dostupné online dňa 11.7.2023 na odkaze: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC35909.pdf>
- [24] Rooseboom, M. Enzyme-Catalyzed Activation of Anticancer Prodrugs. *Pharmacological Reviews*, **2004**, 56(1), 53–102. DOI: 10.1124/pr.56.1.3
- [25] ŠUKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Dakarbazín medac 200 mg. Dostupné online dňa 10.7.2023 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=763943&dok_sec=9a38ffab2cc32d20d2689aefba71172
- [26] EMA; Adcetris. Dostupné online dňa 11.7.2023 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris#authorisation-details-section>
- [27] Dorr, R.T. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. *Semin. Oncol.*, **1992**, 19, 3-5. PMID: 1384141
- [28] Vessieres, A. Iron Compounds as Anticancer Agents, *Metal based anticancer drugs*, **2019**. DOI: <https://doi.org/10.1039/9781788016452-00062>
- [29] MZ; Skupinové povolenia pre neterapeutické použitie liekov. Dostupné online dňa 12.7.2023 na odkaze: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/ziad_lieky/J-M-M-N-N-P-R-BRR-T-R-V.pdf
- [30] CADTH; CADTH PCODR final clinical guidance report – brentuximab vedotin (adcetris). **2020**. Dostupné online dňa 14.7.2023 na odkaze: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10214BrentuximabVedotinHLAVD_fnCGR_REDACT_Post03Dec2020_final.pdf
- [31] NHS; BEACOPP14/Escalated BEACOPP. Dostupné dňa 12.7.2023 online na odkaze: <https://www.england.nhs.uk/south/wp-content/uploads/sites/6/2018/11/BEACOPP-14-Escalated-BEACOPP.pdf>
- [32] Montecucco, A., Zanetta, F., Biamonti, G. Molecular mechanisms of etoposide. *EXCLI Journal*, **2015**, 14, 95-108. DOI: 10.17179/excli2015-561
- [33] Büchler, T. et al. Obecná onkologie. *Maxdorf*, **2019**, 373. ISBN: 978-80-7345-617-7
- [34] ŠUKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan. Dostupné online dňa 12.7.2023 na odkaze: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=706852&dok_sec=57cd25a43a6431cdf2673f756043f4f5
- [35] Lamar, Z.S. The Role of Glucocorticoids in the Treatment of NonHodgkin Lymphoma. *Annals of Hematology & Oncology*, **2016**, 3 (7), 1103.
- [36] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2023 – 31.8.2023. Dostupné online dňa 13.7.2023 na odkaze: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202308>
- [37] NICE: Brentuximab vedotin in combination for untreated advanced classical Hodgkin lymphoma TS ID 11898. Dostupné dňa 31.7.2023 online na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11384>
- [38] ClinicalTrials.gov; A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. Dostupné online dňa 18.7.2023 na odkaze: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01712490>
- [39] Connors, J. M., Jurczak, W., Straus, D. J. et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, **2018**; 378;331-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1708984
- [40] Ansell, S. M., Radford, J., Connors, J.M. et al. Overall Survival with brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, **2022**; 387;310-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125
- [41] Straus, D.J., Długosz-Danecka, M., Alekseev, S. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood.*, **2020**, 135(10), 735-742. DOI: 10.1182/blood.2019003127
- [42] Straus, D.J., Długosz-Danecka, M., Connors, J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.*, **2021**, 8(6), e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2. Erratum In: *Lancet Haematol.* 2022 Feb;9(2):e91.
- [43] Yung, L., Linch, D. Hodgkin's lymphoma. In *The Lancet*, **2003**, 361, 9361, 943-951. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12777-8
- [44] ŠÚ SR. Úmrtnostné tabuľky SR za rok 2023. Dostupné online dňa 17.10.2023 na odkaze: <https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/>
- [45] Swerldow, A.J., Higgins, C.D., Smith, P. et al. Myocardial Infarction Mortality Risk After Treatment for Hodgkin Disease: A Collaborative British Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **2007**, 99(3), 206-214. DOI: 10.1093/jnci/djk029
- [46] Hapgood, G., Zheng, Z., Sehn, L.H. et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Classical Hodgkin Lymphoma at Event-Free Survival Time Points and Survival Comparison With the General Population in British Columbia. *Journal of Clinical Oncology*, **2016**, 34(21), 2493-2500. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.4194

-
- [47] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. **2010**;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [48] Beusterienm, K.M., Davies, J., Leach, M. et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual. Life Outcomes*, **2010**, 8, 50. DOI: 10.1186/1477-7525-8-50
- [49] Tolley, K., Goad, C., Yi, Y. et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur. J. Health. Econ.*, **2013**, 14(5), 749-759. DOI: 10.1007/s10198-012-0419-2
- [50] Swinburn, P., Shingler, S., Acaser, S. et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, **2015**, 56(6), 1839-1845. DOI: 10.3109/10428194.2014.970542.
- [51] Brainard, J., Burmaster, D.E. Bivariate Distributions for Height and Weight of Men and Women in the United States. *Risk Analysis*, **1992**, 12, 2. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1992.tb00674.x
- [52] NCZI, Očakávaný počet novodiagnostikovaných zhubných nádorov v SR v rokoch 2017-2021 na základe údajov o uhradenej zdravotnej starostlivosti zo strany zdravotných poisťovní. Dostupné online dňa 10.11.2023 na odkaze: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNTdkNGU4MjUtMmMl1NS00YmE0LTgzYjYtNjk3YTlyZWQyNTk0IiwidCI6IjMxMGJhNTk1LTAxM2MtNDAYZC05ZWYyLWI1N2Q1ZjFKY2Q2MyIsImMiOjI9>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo brentuximab vedotín na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím 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	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	
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 checked="" type="checkbox"/> iné (uvedte): vysokoškolský učiteľ
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Odborník uviedol, že nemá konflikt záujmu.
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Zlepšenie celkového prežívania, a prežívania bez progresie ochorenia (overall survival - OS, progression free survival - PFS) Zníženie rizika úmrtia (mortalita) 2. Účinná, bezpečná liečba, s dobrou toleranciou, s nízkym rizikom vedľ. účinkov, zlepšenie celkového prežívania, a prežívania bez progresie ochorenia, zníženie rizika úmrtia, celkovo zlepšenie kvality života pacienta. 3. Áno, poukázali na to aj klinické štúdie, ktoré potvrdzujú, že liek brentuximab vedotín v kombinácii s AVD (A+AVD) má lepšie výsledky v porovnaní s klasickým používaným chemoterapeutickým režimom ABVD u novodiagnostikovaných pacientov s Hodgkinovým lymfómom (HL) v IV. štádiu ochorenia (Ansell SM., Radford J., et al., NEJM 2022).
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Ak by sa dané liečivo malo využívať u pacientov s novodiagnostikovaným HL v prvej línii liečby v IV. štádiu ochorenia, tak predpoklad počtu

<p>vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>pacientov vhodných na liečbu novým liečivom v SR sa dá približne vyrátať porovnaním počtu pacientov z predchádzajúceho obdobia: Např. na ■■■ v období r.2019 – r. 2023 bolo 90 novo-diagnostikovaných pacientov s HL, z toho 36 pacientov (cca 40 %) boli pacienti so IV. štádiom ochorenia. <u>V rámci SR (5,5 mil obyv.) by to vychádzalo pri rovnakej incidencii ako v ■■■ asi 40 novodiagnostikovaných pacientov s HL a so IV. štádiom ochorenia /1 rok.</u> Títo pacienti by boli vhodní na danú liečbu.</p> <p>2. Áno, už teraz sa dané liečivo využíva u pacientov s relabovaným alebo refraktérnym Hodgkinovým lymfómom (HL), R/R kožným T-bunkovým lymfómom (CTCL), alebo u pacientov s predtým neliečeným ako aj R/R systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (sALCL) s dobrým efektom, a dané liečivo by preto bolo vhodné určite aj u pacientov s HL v prvej línii liečby (schéma A+AVD) v IV. štádiu (ev. aj III.štádiu) ochorenia, čo potvrdzujú aj klinické štúdie (štúdia ECHELON 1)</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nemáme informáciu o tom, že by hodnotené liečivo brentuximab vedotín (Adcetris®) bolo používané aj v tzv. off-label indikáciách nad rámec SPC.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. Ochorenie sa v klinickej praxi diagnostikuje pomocou nasledujúcich vyšetrení: biopsiou patologicky zväčšených lymfatických uzlín, CT vyšetrením (ev. PET/CT vyšetrením) hrudníka, abdomenu a perif. lymfatických uzlín (LU), labor. parametre – krvný obraz (KO), biochémia, elfo bielkovín, imunoglobulíny, sérologické vyšetrenia , FW, onkomarkery, histologické vyšetrenie kostnej drene (KD), + podľa aktuálneho postihnutia ďalšie zobrazovanie metodiky, + vyšetrenia k posudzovaniu toxicity liečby (echokardiografia (2DE vyš.) srdca, spirometria, vyšetrenie funkcie ŠŽ...).</p> <p>2. V súčasnej klinickej praxi sa používa chemoterapia (cht) režim ABVD (príp. AVD), ev. cht režim BEACOPP v 1. cykle liečby, a následne pri relabujúcich/refraktérnych (R/R) typoch HL sa liečba intenzifikuje na záchranné režimy (DHAP, ICE, ...) s následnou autológnu transplantáciou periférnych kmeňových buniek (ATPKB) a konsolidačnou udržiavacou liečbou brentuximab vedotínom (Adcetris®). V prípade nemožnosti ATPKB sa používajú chemoterapeutické režimy (brentuximab vedotín (Adcetris®) + bendamustin, ICE, DHAP, ESHAP, GDP), eventuálne paliatívna liečba, event. rádioterapia. Pri relapse HL po ATPKB sa môže v liečbe HL podávať brentuximab vedotín (Adcetris®) v monoterapii alebo v kombinácii s cht (bendamustin), alebo sa podávajú ďalšie monoklonálne protilátky (MC Ab) (nivolumab, pembrolizumab, ev. sú pacienti s relapsom HL zaradení do klinických štúdií s novými MC Ab...) , alebo u mladších jedincov po dosiahnutí kompletnej remisie (KR) je možná alogénna transplantácia PKB.</p> <p>3. Áno.</p> <p>4. Po I. cykle liečby sa realizuje tzv. restaging ochorenia (zhodnotenie liečby) - väčšinou PET/CT vyšetrenie, a podľa výsledku daného vyšetrenia sa postupuje ďalej. V prípade reziduálnej masy v jednej oblasti sa pristupuje k rádioterapii, takisto sa používa rádioterapia na oblasť tzv. „bulky“ masy (na oblasť veľkej nádorovej masy).</p> <p>U mladších jedincov v prípade perzistencie ochorenia vo viacerých lokalitách ev. pri objavení sa nových ložísk sa pristupuje k podaniu záchranných chemoterapeutických režimov (DHAP, ICE, ESAP...) a po dosiahnutí KR po danej liečbe nasleduje ATPKB, po ktorej sa následne</p>

	<p>zvažuje konsolidácia brentuximab vedotínom (Adcetris®) (podľa rizikových faktorov)</p> <p>U starších pacientov v prípade relapsu ochorenia alebo progresie ochorenia – sa pokračuje v aplikácii chemoterapie II. línie liečby (DHAP, GP, GDP, paliatívne kortikoidy, monoterapia brentuximab vedotínom (Adcetris®) v redukovaných dávkach podľa veku pacienta a komorbidít.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Uvedená liečba Hodgkinovho lymfómu (HL) sa podáva na klinikách, ktoré sú schválené MZ SR na aplikáciu a podávanie chemoterapie, a danú liečbu indikuje a podáva atestovaný lekár z odboru hematológie a transfúziológie a z odboru onkológie.</p> <p>Schválené pracoviská: Národný onkologický ústav, Bratislava, Východoslovenský onkologický ústav a.s., Košice, Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura, Košice, Hematologické oddelenie Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica a Klinika hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Martin.</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Pacienti majú prístup k schváleným terapiám a na Slovensku dostupným terapiám. V prípade nedostupnosti liečby na Slovensku – sa môže indikovať a po schválení príslušnou poisťovňou realizovať liečba aj v zahraničí.</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>Z mojej strany – nie.</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Liečivo by mal mať možnosť indikovať klinický hematológ a transfúziológ a klinický onkológ – z vyššie popisovaných kliník, kde je liečba schválená a kde sa daná liečba môže aplikovať. Kritériá na podanie liečiva – by mali byť zadané v SCP daného lieku, alebo v Štandardných terapeutických postupoch (ŠTP) liečby daného ochorenia. Schválenie revíznym lekárom – je otáznou, liečbu indikujú odborníci v danom odbore (úloha revízneho lekára by bola zrejme len v prípade tzv. „off label“ liečby)</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<p>Z mojej strany nie sú.</p>
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacientov v pokročilom III.- IV. štádiu novodiagnostikovaného klasického HL (cHL) CD30+ je potreba zmeny liečby už v I. línii terapie; • Liekom voľby – by sa mohol stať liek brentuximab vedotín (Adcetris®), ktorý je už v klinickej praxi v SR známy a používa sa s dobrým efektom liečby v uvedených SPC indikáciách. Tento liek by mal byť v kombinácii so schémou AVD (A+ADV) účinnejšou a bezpečnejšou alternatívou za chemoterapeutikum bleomycin (Bleocin®) (schéma ABVD - bleomycin bol komparátorom brentuximabu vedotínu v štúdiu ECHELON -1); • Podľa klinickej štúdie ECHELON -1 dosahuje brentuximab vedotín (Adcetris®) v kombinácii s AVD (A+AVD) zlepšenie prežívania bez progresie, zlepšuje aj celkové prežívanie predtým neliečených pacientov v pokročilom štádiu cHL a znižuje aj počet relapsov v porovnaní s klasickou schémou ABVD (Ansell SM., Radford J., et al., NEJM 2022); 	

- Prínos kombinácie A+AVD bol preukázaný v širokej populácii dospelých pacientov, a to vo všetkých vekových kategóriách, bez ohľadu na prítomnosť rizikových prognostických faktorov, a na výsledok PET vyšetrenia vykonaného po 2 úvodných kúrach liečby;
- Tento liek je vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaný, a z jeho vedľajších nežiadúcich účinkov je to hlavne periférna neuropatia (ktorá je vo väčšine prípadov reverzibilná) a možné neutropénie (ktorým sa dá predísť profylaktickým podávaním rastových faktorov). Brentuximab vedotín (Adcetris®) ale najmä znižuje riziko pľúcnej toxicity (ireverzibilné), ktorú má vo vysokej miere liečivo bleomycin (Bleocin®), ktorý je súčasťou chemoterapeutických režimov ABVD i BEACOPP.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo brentuximab vedotín na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV

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

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

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

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 neprikładajte do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás

Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Odborník uviedol, že poskytoval poradenské alebo konzultačné služby súvisiace s hodnotenou technológiou, komparátorom alebo inou relevantnou technológiou vo vývoji

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. liečebná odpoveď, toxicita
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	2. kompletná remisia
3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní	3. áno

so štandardom zdravotnej starostlivosti?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. 15-25 2. Klinické štádium ochorenia III,IV
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nepoužívame liečivo v offlabel indikácii
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Všeobecný lekár 2. ABVD 3. Áno 4. HDCHT + ASCT
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ, hematológ , v ambulantnej starostlivosti alebo za podmienok hospitalizácie
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ, hematológ , pri splnení indikačných kritérií
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
•	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka C

Liečivo brentuximab vedotín na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Váša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Odborník uviedol, že poskytoval poradenské alebo konzultačné služby súvisiace s hodnotenou technológiou, komparátorom alebo inou relevantnou technológiou vo vývoji
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Početnosť kompletných odpovedí (remisií), celkové prežívanie , prežívanie bez progresie, prežívanie bez udalosti, výskyt sekundárnych malignít, výskyt dlhodobých nežiadúcich účinkov (kardiomyopatia, neuropatia) 2. Kompletná remisia (optimálne bez relapsu, bez sekundárnej malignity, bez dlhodobých či neskorých nežiadúcich účinkov). 3. áno
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. 15 (podľa Slovenského onkologického registra 2011 bolo hlásených 79 pacientov, podľa Českého onkologického registra je ročná incidencia v r. 2012-2016 348 pacientov; ročná incidencia na našom pracovisku 6-17 pac.

<p>vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>(BBSK cca 600 000 obyv.)cca 20% pacientov majú pokročilé ochorenie, polovica z toho môže byť štádium IV) Časť pacientov môže mať neuropatiu, byť starších alebo sa uprednostní napr. eBEACOPP.</p> <p>2. Nie</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nie je</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsiou lymfatickej uzliny, resp. tumoru (cestou chirurgického pracoviska (chirurgia, ORL) 2. ABVD; eskalovaný BEACOPP u pacientov mladších ako 60r. s IPS skóre 4-7 na niektorých pracoviskách (neexistuje štúdia priamo porovnávajúca BV-AVD s eBEACOPP; eBEACOPP je režim toxický, s vysokým výskytom závažných infekcií, infertilit, sek. malignít, obsahuje neregistrovaný prokarbazín), u pacientov do 60 rokov s preferuje prístup založený na včasnom interim hodnotení efektu liečby pomocou PET-CT po 2 kúrach; ABVD/AVD u pacientov nad 60 rokov 3. Existuje Odporúčenie Slovenskej lymfómovej skupiny z r. 2020 (na www.lysk.sk; autor prim. MUDr. Andrej Vranovský, PhD., primár KOH NOU). Tieto odporúčenia neboli spracované do formy ŠDTP 4. U pacientov do 65-70 rokov záchranná chemoterapia (MINE, DHAP, ICE) s následnou autológou transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek po prípravnom režime BEAM/BeEAM v prípade chemosenzitívneho ochorenia; brentuximab-vedotín (po ASCT u vhodných pacientov); nivolumab (registrovanú indikáciu má aj pembrolizumab); u vhodných odpovedajúcich pacientov alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek. Rádioterapia pri lokalizovanom zvyškovom ochorení. Následne len paliatívna chemoterapia.
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>ABVD ambulantne Eskalovaný BEACOPP čiastočne hospitalizačne</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Nie (pokiaľ to nie je spôsobené nízkou adherenciou pacienta k liečbe)</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej sťahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Obava zo zvýšeného výskytu periférnej neuropatie po BV-AVD oproti ABVD, cca 15% v oboch skupinách je dlhodobá.</p> <p>(naopak, oproti eBEACOPP je pravdepodobný nižší výskyt sekundárnych malignít, ktorý pri BV-AVD bol ešte nižší ako pri ABVD, kde je nižší ako pri eBEACOPP)</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	

Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • BV-AVD zlepšuje odpovede a dlhodobé prežívanie bez progresie ako aj celkové u najrizikovejšie populácie pacientov s klasickým Hodgkinovým lymfómom (najmä do 60 rokov) oproti ABVD • Za nejasné sa považuje najmä preferovanie BV-AVD vs. eBEACOPP u pacientov s pokročilým cHL s IPS 4-7 (aj v tejto skupine bol BV-AVD efektívnejší ako ABVD) • Oproti eBEACOPP je predpoklad (chýba porovnanie priame) menšieho výskytu závažných infekcií, porúch fertility, sekundárnych malignít • Oproti komparátorom je po BV-AVD vyšší výskyt neuropatie, aj dlhodobo pretrvávajúcej • Celkovo dostupnosť BV-AVD vnímam ako zlepšenie možností liečby pacientov s pokročilým rizikovým ochorením s nedostatočným efektom štandardnej ABVD 	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo brentuximab vedotin (liek Adcetris) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30 pozitívnym Hodgkinovým lymfómom v štádiu IV v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.	
Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.	
Aby sme vám pomohli vyjadriť váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov.	
Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:	
<ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O vás	
Vaše meno	■■■■
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	■■■■
Krátky opis organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko (ďalej LyL) je združením pacientov, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Skúsenosti s liečbou vkladajú do úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku diagnostiky, liečby, počas nej a aj potom ako aktívna liečba skončí. Základnými službami sú medicínska poradňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "patientských dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platformy slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.

<p>Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)</p>	<p>Člen predsedníctva patientskej organizácie, ktorá má viac ako 40% ročného rozpočtu financovaný priemyslom.</p>
<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Z výsledkov medzinárodného prieskumu Lymphoma Coalition Global Survey za roky 2020 a 2022, špecificky národného reportu pre Slovensko. Dostupný na našom webe https://lymfom.sk/celosvetovy-prieskumpacientov-s-lymfomom/ Doplnené o dotazníkové vstupy s konkrétnymi pacientami (8) a 1 blízky pacienta so skúsenosťou s HL, prevažne IV. štádium. Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.</p>
<p>Život s ochorením</p>	
<p>A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>7 z 9 pacientov uviedlo, že sa im život zásadne zmenil, a to v oblasti "kvality života, schopnosti pracovať, socializovať sa a tráviť čas s partnerom, či s priateľmi. Pacienti absolvovali v rámci liečby aj transplantáciu kmeňových buniek. 3 z opýtaných vyhľadali psychológa, ostatní opýtaní odborníkov špecialistov, napr. neurológa, dermatológa, alergológa, pneumológa, s ktorými riešili "sekundárne dôsledky liečby".</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úradu, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Podľa výsledkov nášho prieskumu z roku 2022, ktorého súčasťou je aj prieskum opatrovateľov (caregivers z angl.) v počte 22 respondentov, z toho 41% bolo priamo opatrovateľmi HL pacientov. 86% opatrovateľov boli ženy, až 68% v produktívnom veku medzi 40-59 rokov. 59% z nich malo univerzitné vzdelanie. 68% opatrovateľov pracuje na plný úväzok, 9% samoživitelia, 14% na dôchodku. 79% z opatrovateľov žije v domácnosti s partnerom a deťmi, 14% s partnerom bez detí. V 55% opatrovateľ opatruje svojho partnera, v 23% rodiča a v 18% dieťa. Najviac sa starajú o rodinného príslušníka po obdobie 6 mesiacov až 2 rokov. Z uvedených údajov sa dá usúdiť, že typickým príkladom opatrovníka pacienta je zamestnaná žena v produktívnom veku, ktorá je manželkou a zároveň starajúcou sa matkou a zároveň opatrovateľkou svojho partnera. Zvýšená starostlivosť o partnera trvá po dobu niekedy až 2 rokov, kým rodinný príslušník nie je schopný návratu do bežného života. Zároveň sa takáto žena snaží zachovať aj svoje zamestnanie. Až 70% opatrovníkov/čiek uviedlo v prieskume, že práve odhodlanie pracovať ich držalo "nad vodou" počas pandémie covid. Takéto obdobie je obrovským nátlakom na opatrovníka, o to viac, ak má v starostlivosti ešte nezaopatrené deti. Citujeme opýtaných pacientov: "Je nutná zmena režimu, zmena spoločných aktivít, ako aj zmena rozdelenia starostlivosti o domácnosť. Častokrát bolo nutné zabezpečiť sprievod do nemocnice a tým sa dotyčná osoba musela uvoľniť z práce. Psychologickú pomoc vyhľadali rovnako." "U mňa to bol rodič, konkrétne mama. Bez nej by som to určite neprežila. Starala sa o mňa, dávala pozor na stravu, na prijímanie vôbec nejakej stravy, stála pri mne, bola to moja najväčšia psychická opora."</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>CT, PET/CT, množstvo vyšetrení krvi, sono, odber kostnej drene - biopsia, krčné vyšetrenie, chirurgický odber uzliny. Pacienti uvádzajú rozpätie od 1 mesiaca po 6 mesiacov. Rovnako citujeme pacienta: "Ja som absolvoval asi všetko. Začalo to u obvodnej EKG sono. Keby sme nemali známych v rodine čo majú kontakty na doktorov, možno by som ťahal aj pol roka kým by sme prišli k záveru, že je to rakovina."</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</p>	<p>1. Kontroly u onkohematológa sú každé 3 mesiace v prípade remisie počas 2 rokov, od 2 do 5 rokov každý polrok, následne raz za rok, u transplantovaných je to častejšie. Robí sa pravidelný odber krvi, CT, EKG, ECHO, spirometria, raz ročne po transplante kontrolný odber kostnej drene. Niektorí pacienti musia navštevovať aj kardiológa kvôli poškodeniam srdca, gynekológa, zároveň aj kvôli monitorovaniu sekundárnych malignít.</p>

<p>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</p> <p>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</p>	<p>2. Prednison, Fragnim, Valtrex, Biseptol, Milurit, Zarzio, Binocrit, Acidum Folicum, antibiotiká - v prípade zápalov</p> <p>3. Najhoršie nežiaduce účinky sú nevoľnosť, únava, strata vlasov, nechutenstvo, problémy so spánkom</p>
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Dostupnosť závisí od včasnej a presnej diagnostiky, aj od toho, či má pacient z perifériei "na to" cestovať pravidelne do centier na podávanie liečby, kontroly, atď. Citujeme opýtanú pacientku: "Myslím si že nie, keďže ja sama som niekedy mala problém s terapiou. A raz som ani terapiu nedostala išlo o liek Adcetris."</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Citujeme pacientku: "Samozrejme, že som počula, mám veľa ľudí v okolí, ktorí toto liečivo aj dostávali. Určite by malo byť dostupné, nielen na výnimku, pretože pre niekoho to môže byť cesta za uzdravením a čo je viac ako záchrana ľudského života?"</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Citujeme pacientov: Pacientka 1: "Liečivo som sama užívala a výrazne zlepšilo moje fungovanie najmä po relapse ochorenia po transplantácii krvotvorných buniek. Výrazne ovplyvňuje dĺžku a kvalitu života pacienta bez nejakých výrazných vedľajších účinkov. Žiaľ, relaps nastal opakovane." Pacientka 2: "Áno počula a dokonca som ho aj užívala. Bolo mi schválených 10 cyklov z ktorých som dostala 9. V živote pacientov by sa zmenilo hlavne to že tento liek nie je taký "ťažký" ako ostatne chemoterapie je ľahko znášateľný nezvykne byť po ňom zle a da sa úplne v pohode fungovať a hneď aj na druhý deň (píšem z vlastnej skúsenosti). A myslím si že život nám pacientom pri užívaní tohto lieku by sa zmenil aj takým spôsobom žeby sme sa mohli postupne vrátiť do zamestnania (samozrejme že po konzultácii so svojim lekárom) keďže liek sa da úplne tolerovať. Čiže aj taký sociálny život by sa postupne začal vracieť. Výhody tak budem písať za seba: úplne tolerovanie lieku, fungovanie hneď na druhý deň, po lieku mi nebolo vôbec zle, nemala som žiadne krče a iné žalúdočné problémy. Nevýhody uviesť neviem keďže som sa s nimi nestretla jedine čo tak že vtedy som liek nedostala, ale tak to zase nie je nevýhoda toho lieku, ale systému. Čiže ja osobne si myslím že liek Adcetris by mal byť dostupný pre každého pacienta s HL určite by to pomohlo."</p> <p>Pacientka 3: "Užívala som adcetris ako udržiavacie liečbu. Mal iné vedľajšie účinky u mňa to bolo vždy po podaní cca 3 dní teplota a bolesť hrdla. Pomohol vždy Paralen. Vlasy mi nepadali ani nič iné. Je to miernejšia forma liečby ako chemoterapie a myslím že sa dá popri tejto liečbe normálne fungovať. Aspoň ja mám takú skúsenosť."</p> <p>Pacient 4: "Veľké očakávania, sľubné výsledky mnohých štúdií, nevýhoda- cena "</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak</p>	<p>Pacienti uvádzali, že nevedia alebo nemajú takú vedomosť.</p>

<p>áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Citujeme pacientov:</p> <p>"Okrem uvedeného je nutné oboznámiť pacienta so všetkými benefitmi či nežiadúcimi účinkami ako aj dôsledkami v prípade nedodržania predpísanej frekvencie podávania."</p> <p>"Vedľajšie účinky a odprezentovať s nádejou na vyliečenie."</p> <p>"Konkrétne by mal pacient vedieť čo je to za liek a čo obsahuje a plus v čom vie liek pomôcť pacientovi, alebo aké zlepšenia by nastali kebyže tento liek pacient začne užívať. Režim samozrejme že treba dodržiavať nemôže sa liek užívať ako sa pacientom zachce. Tak ako iné terapie tak aj pri tomto lieku treba dodržiavať režim. A čo sa týka kontroly tak áno treba chodiť na priebežne kontroly aby sa hlavne videlo či liek niečo spôsobuje, či sa niečo mení plus aké zmeny nastávajú v krvi a všeobecne vo všetkých výsledkoch."</p> <p>"Myslím že lekár mi to vysvetlil že je to dôležité ako prevencia pri návrate ochorenia. Poznám pacienta ktorý sa touto liečbou vyliečil aj keď nemal predtým úspešný transplant. Je to nový druh liečby a pôsobí iným spôsobom na organizmus, učí imunitný systém ako si poradiť s rakovinovými bunkami, aspoň tak som to pochopila."</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Pacienti uviedli, že nemajú vedomosť. Jedna pacientka uviedla citujeme:</p> <p>"Neviem ale počula som o neuropatii u niektorých pacientov."</p> <p>Za manažment patientskej organizácie môžeme povedať, že vnímame určité regionálne bariéry medzi východnou a západnou časťou republiky. Pacientom na východe, niekedy aj v centre, niekedy v perifériách nie sú ponúknuté všetky dostupné možnosti liečby.</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Citujeme pacientov:</p> <p>"Počas užívania bola práca možná, iba slabá únava zriedka."</p> <p>"Ja som už bola v čase liečby na dôchodku, ale určite by som nebola mohla pracovať."</p> <p>"Pri užívaní lieku Adcetris som v poriadku mohla pracovať. V jeden deň som išla na liečbu a na druhý deň som už bola v práci. Pokles schopnosti pracovať som nezaregistrovala a ani nemala."</p> <p>"Pracujem na plný úväzok bez obmedzení tak isto ako pred chorobou." Je to individuálne, záleží aj od ďalších komplikácií počas liečby.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Citujeme pacientov:</p> <p>"Určite by sa mohli vrátiť do "normálu" rýchlejšie" "Samozrejme že zmenilo. Ako som písala liek nie je "ťažký" na užívanie je ľahko znášateľný nebýva po ňom vôbec zle čiže pre pacientov by to znamenalo žeby sa mohli venovať veciam ktoré majú radi, napríklad vrátiť sa do práce, byť všeobecne aktívny."</p> <p>"Má iba mierne vedľajšie účinky. Veľa sa zmenilo oproti chemoterapii ktorá je veľmi toxická."</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Citujeme pacientov:</p> <p>"Rozhodne zlepšenie kvality života a fungovania bez zhoršenia stavu fyzického či psychického."</p> <p>"Pre opatrovateľov tak to neviem keďže nemám opatrovateľa ale tak si myslím že záleží aj od veku pacienta. Mladý pacienti ako som ja tak ja som sebestačná vo všetkom a liek Adcetris mi nijak neškodil a neoberal má o energiu čiže som v poriadku vedela fungovať či už doma alebo v práci. Starší pacienti tých opatrovateľov už možno potrebujú keďže prichádzajú o energiu aj silu a potrebujú nejakú pomoc, ale myslím si že tiež pri užívaní lieku Adcetris by sa mali lepšie."</p>

Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>Nie.</p>
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolútne kľúčová je včasná a presná diagnostika, nakoľko tá môže zabrániť tomu, aby sa pacient dostal do IV. štádia ochorenia. • Pacienti, ktorí Adcentris užívali hovoria o podstatne miernejších nežiadúcich účinkoch v porovnaní s chemoterapiou. • Viacerí pacienti so skúsenosťou s Adcetrinom uviedli, že tento typ liečby im umožnil naďalej aktívne pracovať a zvládať pomerne lepšie dennodenný život. • Zároveň upozorňujeme na regionálne rozdiely v možnosti prístupu k liečbe. 	
<p>Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva brentuximab vedotín v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a jednej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletný dokument výzvy a odpovede je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 29: Výzva číslo 1 v zmysle § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 22.8.2023	Dátum odpovede: 21.9.2023	
Implementovať do farmako-ekonomického modelu (ďalej len FEM) krivky mTTP/TTP, mTTD/TTD, mPPS/PPS získané z údajov vyhodnotených nezávislým kontrolným výborom (z angl. Independent Review Committee, IRC).	DR uprednostnil pri modelovaní dáta z najnovšieho DCO, ktoré neboli vyhodnotené IRC. IRC nevyhodnocovalo mPFS dáta po finálnej analýze.	Odpoveď spolu s vysvetlením DR akceptujeme . NIHO vníma však riziko v nemožnosti preskúmania scenára založeného na dátach vyhodnotených IRC.
Doplniť do FEM možnosť modelovania kriviek TTD a TTP pomocou štandardných pravdepodobnostných distribúcií, samostatne pre intervenciu a komparátor, a v súlade s predchádzajúcim bodom. Pre všetky extrapolácie je potrebné uviesť hodnoty informačných kritérií (AIC, BIC).	DR nedoplnil modelovanie kriviek TTD a TTP podľa pravdepodobnostných distribúcií do modelu. DR nedisponuje týmito modelmi a je presvedčený že KM krivka poskytuje tú najlepšiu možnosť modelovania a extrapolácia nie je potrebná.	Odpoveď akceptujeme . NIHO aj naďalej však vo všeobecnosti považuje za potrebné poskytnúť KM dáta modelované pomocou všetkých štandardných pravdepodobnostných distribúcií spolu s hodnotami informačných kritérií pre správne zhodnotenie nastavení modelu. V prípade hodnoteného liečiva NIHO akceptuje využitie KM dát, keďže umožňujú zachytiť klinicky relevantné zmeny v pravdepodobnostiach prechodov lepšie než parametrizované krivky. Viac v časti 5.2.4.
Prispôbiť štruktúru modelu tak, aby umožňoval výber rizika prechodu do stavu smrti, ktoré sa bude meniť v čase podľa parametrizovanej krivky mPPS.	DR neupravil štruktúru modelu tak, aby umožňoval výber distribučnej funkcie s meniacim sa rizikom. DR zdôrazňoval, že preferuje nastavenie z pôvodnej žiadosti.	Odpoveď neakceptujeme . NIHO upravilo štruktúru modelu tak, aby umožňoval výber distribučnej funkcie s rizikom meniacim sa v čase.
Doplniť do modelu KM krivky zotrvania na liečbe zo štúdie ECHELON-1 pre intervenciu a komparátor a zároveň naviazať zotrvanie na liečbe na modelovanie nákladov v prvej línii liečby.	DR doplnil do modelu KM krivku zotrvania na liečbe.	Zpracovanie KM krivky zotrvania na liečbe do modelu akceptujeme .
Implementovať do FEM možnosť vyliečenia pacientov po progresii ochorenia.	DR neimplementoval možnosť vyliečenia pacientov po prvotnej progresii ochorenia. Podľa DR by sa tak výrazne zvýšila zložitosť modelu a zároveň na jednoduchom výpočte odprezentoval minimálny dopad na výsledok.	Akceptujeme vysvetlenie DR. NIHO pri modelovaní krivky mPPS postupovalo konzervatívne, čím sa eliminovalo riziko vyplývajúce z jednoduchosti modelu. Viac v časti 5.2.4.
Vysvetliť výber hodnoty koeficientu SMR (angl. Standard Mortality Ratio), ktorý upravuje úmrtnosť všeobecnej populácie, resp. zdôvodniť, prečo nebola zvolená iná hodnota na základe predloženej štúdie, keďže publikácia zvolená DR sa zameriava	DR vysvetlil, že publikáciu zvolil na základe veľkého počtu zaradených pacientov a zároveň publikácia, analyzovala pacientov z čo najneskoršieho obdobia. DR navrhol na zváženie publikáciu Hapgood et al. 2016, ktorá analyzovala úmrtie pacientov bez zamerania sa na	Akceptujeme nový zdroj SMR, ktorý navrhol DR.

na úmrtia z dôvodu infarktu myokardu (IM).	príčinu úmrtia a analyzovala populáciu pacientov s pokročilým HL.	
--------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	--

Tabuľka 30: Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia e-mailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 9.11.2023	Dátum odpovede: 15.11.2023	
Vysvetliť, na základe akých predpokladov a zdrojov bola odvodená penetrácia trhu v BIA modeli na úrovni ████████ v priebehu 4 rokov.	DR vysvetlil, že nie všetci pacienti sú vhodní na liečbu hodnotenou intervenciou. Títo pacienti majú buď významne komorbidity, alebo sú dostatočne mladí a v dobrom výkonnostnom stave a budú liečení režimom eBEACOPP.	Odpoveď spolu s vysvetlením DR akceptujeme.