

Liečivo ruxolitinib (Jakavi) na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

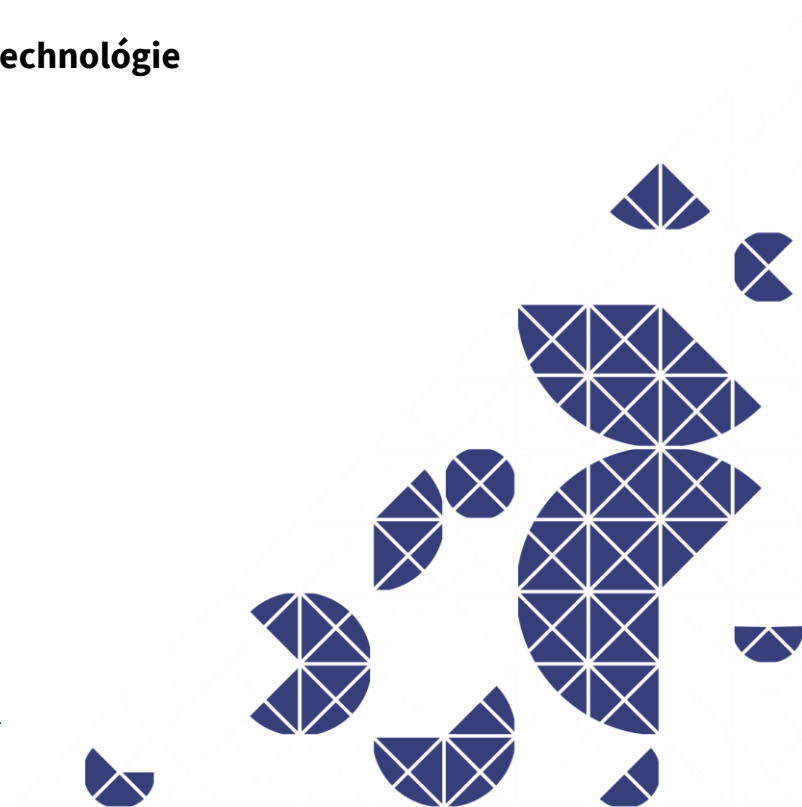
Číslo žiadosti:
31304, 31305, 31306

ATC skupina:
L01EJ01 (L01XE18)

ŠÚKL kód:
8513A, 8516A, 8519A

Publikované dňa:
29.04.2024

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 63

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	20
3.4. Opis intervencie (B0001)	22
3.5. Registrácia technológie (A0020)	23
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	23
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	24
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	24
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	24
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	25
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)	26
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	27
4.1. Zhrnutie o účinnosti a bezpečnosti	27
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	28
4.3. Výsledky účinnosti	32
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	37
4.5. Výsledky bezpečnosti	37
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	42
5.1. Zhrnutie o nákladovej efektívnosti	42
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	52
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	54
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	56
6.1. Zhrnutie o dopade na rozpočet	56
6.2. Základný scenár predložený DR	56
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	59
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	62
7.1. Etická analýza	62
7.2. Organizačné aspekty	63
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	63
7.4. Právne aspekty	64
8. Zdroje	66
9. Apendix	70
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	70
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	70
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	70

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Diagnostické kritériá WHO (2016) pre PV	18
Tabuľka 3: Odporúčanie na liečbu PV podľa CEMPO	22
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 5: Porovnanie zastúpenia BAT v ramene komparátora v jednotlivých štúdiách.....	29
Tabuľka 6: 5 ročná pravdepodobnosť výskytu udalosti v štúdii MAJIC-PV použitá vo FEM	46
Tabuľka 7: Porovnanie hodnôt utilít podľa ramena (RUX vs. BAT) a dotazníka (MF-8D vs. EQ-5D)	49
Tabuľka 8: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR.....	52
Tabuľka 9: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení.....	54
Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	54
Tabuľka 11: Cieľová populácia vhodná na RUX spolu za 5-ročné obdobie (2016 - 2021/01)	57
Tabuľka 12: Výpočet cieľovej populácie vhodnej na RUX po rokoch (2016 - 2020)	57
Tabuľka 13: Výpočet cieľovej populácie vhodnej na RUX po rokoch (2024 - 2028)	57
Tabuľka 14: Výpočet populácie pacientov, ktorí začnú užívať Jakavi v roku 2024 - 2028	57
Tabuľka 15: Porovnanie rozloženia pacientov medzi liečbami - scenár rozšírenie IO vs. nerozšírenie IO lieku Jakavi	58
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	58
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	59
Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie začínajúcou liečbu Jakavi podľa NIHO	60
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	60
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	61

Obrázky

Obrázok 1: Zjednodušená schéma diagnostiky PV podľa WHO	18
Obrázok 2: Ukazovateľ OS v populácii ITT štúdie RESPONSE	32
Obrázok 3: Ukazovateľ OS v populácii ITT štúdie RESPONSE-2.....	33
Obrázok 4: Ukazovateľ OS v populácii mITT štúdie MAJIC-PV	33
Obrázok 5: Ukazovateľ PFS v štúdii MAJIC-PV	34
Obrázok 6: Ukazovateľ PR v štúdii RESPONSE v 32. týždni	34
Obrázok 7: Ukazovateľ kontroly hematokritu v štúdii RESPONSE-2 v 28. týždni	35
Obrázok 8: Hodnotenie kvality života v štúdii RESPONSE pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30.....	36
Obrázok 9: Medián percentuálnej zmeny kvality života od základnej hodnoty pri analýze dotazníkom MPN SAF TSS v štúdii RESPONSE-2.....	36
Obrázok 10: Výsledky kvality života (zmeny symptómov) podľa dotazníka MPN SAF TSS v štúdii MAJIC-PV	37
Obrázok 11: Zjednodušená schéma stavov vo FEM predloženom DR	43
Obrázok 12: Výber funkcie extrapolácie KM dát štúdie MAJIC-PV pre podstav prePS v ramene BAT podľa DR.....	47
Obrázok 13: Výber funkcie extrapolácie KM dát štúdie MAJIC-PV pre podstav prePS v ramene RUX podľa DR.....	48
Obrázok 14: Porovnanie KM kriviek pre TTD a PFS v štúdii MAJIC-PV	50

Použité skratky

AE	Nežiaduce udalosti (z angl. Adverse events)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criteria)
AML	Akútna myeloidná leukémia (v časti 5 ako označenie stavu progresie do akútnej myeloidnej leukémie)
ANA	Anagrelid
ASA	Kyselina acetylsalicylová (z angl. acetylsalicylic acid)
BAT	Najlepšia dostupná liečba (z angl. Best available treatment)
BFI	Stručný inventár únavy (z angl. Brief Fatigue Inventory)

BIC	Bayesiánske informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criteria)
BM	Kostná dreň (z angl. Bone marrow)
BU	Busulfán
CEMPO	Centrálna európska organizácia myeloproliferatívnych neoplázií (angl. Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. Credibility interval)
CML	Chronická lymfocytová leukémia
CR	Kompletná odpoveď (z angl. Complete response)
CT	Počítačová tomografia (z angl. Computer tomography)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
DRG	Klasifikačný systém podľa diagnóz (z angl. Diagnosis-related group)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
ELN	Európska sieť pre leukémiu (z angl. European Leukemia Net)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire)
EQ-5D-5L	Dotazník na meranie kvality života (z angl. EuroQoL-5D)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
ET	Esenciálna trombocytémia
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GIT	Gastrointestinálny trakt
HEM	Hematológ
HR	Pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HR MF	Prežívanie po progresii do MF so stredným/vysokým rizikom (z angl. intermediate/high risk myelofibrosis)
HRQoL	Kvalita života (z angl. Health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
Htk	Hematokrit
HU	Hydroxyurea
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-utility Ratio) - ekvivalent ICER
IFN α	Interferón alfa
IN	Zvýšená hladina EPO nad normálny rozsah
IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Individuálne patientske dáta
IQR	Medzikvartilový rozsah (z angl. Interquartile range)
JAK2	Janusova kináza 2
KM	Kaplan-Meier
KV	Kardiovaskulárny
LEN	Lenalidomid
LFS	Prežívanie pred progresiou do AML/MDS (z angl. leukemia-free survival)
LR MF	Prežívanie po progresii do MF s nízkym/stredným rizikom (z angl. low-risk/intermediate risk myelofibrosis)
MDS	Myelodysplastický syndróm
MEA	Zmluva o podmienkach úhrady (z angl. Managed Entry Agreement)

MF-8D	Dotazník na hodnotenie kvality života
MFS	Prežívanie pred progresiou do MF (z angl. myelofibrosis-free survival)
mITT	Modifikovaná populácia s úmyslom liečiť (z angl. Modified intention-to-treat)
MPN	Myeloproliferatívne neoplázie
MPN SAF TSS	Dotazník špecializovaný na symptómy myeloproliferatívnych neoplázií (z angl. Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N	Hladiny EPO v normálnom rozmedzí
NCCN	Americká národná komplexná onkologická sieť (z angl. The United States National Comprehensive Cancer Network)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	Onkológ
OR	Pomer šancí (z angl. Odds ratio)
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PB	Pipobróman
PEG-IFN α 2a	Peginterferón alfa-2a
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. Progression-free survival)
Ph-chromozóm	Filadelfský chromozóm (z angl. Philadelphia chromosome)
PMF	Primárna myelofibromatóza
PR	Primárna odpoveď (z angl. Primary response)
PrePS	Prežívanie pred progresiou (z angl. pre-progression survival)
PSM	Model rozdeleného prežívania (z angl. Partition Survival Model)
PV	Polycytémia vera/pravá polycytémia
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. Randomized controlled trial)
ROPEG-IFN α 2a	Ropeginterferón alfa-2a
RUX	Ruxolitinib
sEPO/EPO	Sérový erytropoetín/erytropoetín
SMF	Sekundárna myelofibróza
SN	Subnormálna hladina
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEN	Tromboembolická udalosť
TIA	Prechodný ischemický atak (z angl. Temporary ischemic attack)
TS	Tunelový stav (z angl. tunnel state)
TTD	Čas do ukončenia liečby (z angl. Time-to-treatment discontinuation)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Jakavi v indikácii liečba pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie Jakavi 5 mg, ■■■ eur za balenie Jakavi 15 mg a ■■■ eur za balenie Jakavi 20 mg, čo zodpovedá ■■■ % – ■■■ % zľave voči maximálnym úhradám vo verejnej lekární (1 499 eur za balenie Jakavi 5 mg a 2 970 eur za balenia Jakavi 15 mg a 20 mg). Zároveň tieto výšky úhrady predstavujú zľavu ■■■ – ■■■ % z požadovaných úhrad držiteľa registrácie. Uvedené úhrady považujeme za maximálne možné pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedených úhradách spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené požiadavky na nákladovú efektívnosť. Nepovažujeme preto za potrebné požadovať dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ % – ■■■ %).

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Polycytémia vera (PV) je ochorením patriacim medzi myeloproliferatívne neoplázie, ktoré sa vyznačuje zvýšeným počtom erytrocytov a zvýšenou viskozitou krvi, čo vedie ku vyššiemu riziku trombotických komplikácií. Ochorenie môže sprogredovať do myelofibrózy, alebo do akútnej myeloidnej leukémie. Pre uvedené majú pacienti s PV skrátené celkové prežívanie. Vyššie riziko cievnych komplikácií je u pacientov s pokročilým vekom, s anamnézou trombózy a s leukocytózou. Väčšina pacientov zažíva sprievodné symptómy ako pruritus a erytromelalgia, spôsobujúce výrazný diskomfort.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **RUX** = ruxolitinib
- Komparátorom je režim:
 - **BAT** = najlepšia dostupná liečba (z angl. best available treatment) reprezentovaná liečivami peginterferón alfa-2a (PEG-IFNα2a) a anagrelid (ANA).

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **RUX na základe štúdií RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV nepreukázal štatisticky signifikantný prínos voči komparátoru BAT v ukazovateľoch celkového prežívania (z angl. overall survival; OS) a prežívania bez progresie (z angl. progression-free survival; PFS), na ktorých je založený model nákladovej efektívnosti dodaný držiteľom registrácie (DR).** V ukazovateli primárna odpoveď (z angl. primary response; PR), čo bol v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 primárny ukazovateľ, a v ukazovateli kompletná odpoveď (z angl. complete response; CR), čo bol primárny ukazovateľ v štúdii MAJIC-PV, bol prínos RUX voči BAT preukázaný a štatisticky signifikantný.
 - Výsledky štúdií pri ukazovateľoch OS a PFS nepovažuje NIHO za dostatočne zrelé, bol dosiahnutý len veľmi nízky počet udalostí.
 - V štúdii RESPONSE bolo zaznamenané OS v ramene RUX v porovnaní s ramenom BAT so **štatisticky nesignifikantným rozdielom, pomer rizík (HR) 0,95 (95% CI 0,38 – 2,41)**. 5-ročná miera OS bola 91,9 % v ramene RUX a 91,0 % v ramene BAT. V štúdii RESPONSE-2 bola reportovaná **5-ročná miera OS 96 % v ramene RUX v porovnaní s 91 % v ramene BAT; medián sledovania bol 3,4 roka**. V štúdii MAJIC-PV bolo zaznamenané OS v ramene RUX v porovnaní s ramenom BAT so **štatisticky nesignifikantným rozdielom, HR 0,73; (95% CI 0,36 – 1,50); medián sledovania bol 4,8 roka**.
 - **Ukazovateľ PFS bol sledovaný iba v štúdii MAJIC-PV a jeho výsledky štatisticky nesignifikantne favorizujú RUX (HR = 0,64; 95 % CI 0,36 – 1,15p = 0,13).**
 - V primárnom ukazovateli PR, resp. CR, bol preukázaný štatisticky signifikantný prínos vo všetkých spomínaných štúdiách. V RESPONSE bol zaznamenaný pomer šancí (z angl. odds

ratio; OR) 28,6 (95 % CI 4,5 – 1206, $p < 0,001$); v RESPONSE-2 OR = 7,28 (95 % CI 3,43 – 15,45; $p < 0,0001$) a v MAJIC-PV OR = 2,12 (90 % CI, 1,25 - 3,60; $p = 0,02$).

- Vo všetkých štúdiách došlo ku prechodu pacientov z ramena BAT do ramena RUX, čo mohlo potenciálne ovplyvniť ukazovateľ celkového prežívania.
- Analýza kvality života preukázala vo všetkých štúdiách prínos v ramene RUX v porovnaní s komparátorom BAT vo väčšine sledovaných ukazovateľov (v RESPONSE-2 a MAJIC-PV bol prínos štatisticky signifikantný). Výsledky kvality života sú však spojené s neistotou vzhľadom na vysokú mieru chýbajúcich odpovedí.
- Výskyt závažných AE bol reportovaný iba v štúdii RESPONSE a to v malej miere, vo väčšine mierne prevažoval ich výskyt v ramene BAT. Miera AE > 3. stupňa bola vo väčšine prípadov vyššia v ramene BAT a k ukončeniu liečby došlo v štúdii RESPONSE v takmer všetkých prípadoch v ramene BAT (z dôvodu slabšej odpovede na liečbu), v porovnaní s 38 prípadmi v ramene RUX (primárne kvôli AE a progresie ochorenia). V štúdii MAJIC-PV došlo k ukončeniu liečby v ramene RUX v 30 prípadoch a v ramene BAT v 23 prípadoch.
- V kontexte internej a externej validity konštatujeme vysoké riziko skreslenia výsledkov účinnosti, predovšetkým z dôvodu nízkej zrelosti dát o OS a PFS, otvoreného dizajnu štúdií, možnosti prechodu pacientov z ramena BAT do ramena RUX a výrazného rozdielu v zastúpení jednotlivých liečob komparátora v štúdiách v porovnaní s klinickou praxou.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **RUX pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie Jakavi 5 mg, ■■■ eur za balenie Jakavi 15 mg a ■■■ eur za balenie Jakavi 20 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

DR predložil farmako-ekonomický model postavený na ukazovateľoch PFS a OS, pri ktorých však RUX nepreukázal prínos v porovnaní s BAT. Klinické výsledky však boli zaťažené nezrelosťou dát. Za potenciálne vhodnejší prístup by sme považovali využitie ukazovateľa PR zo štúdií fázy 3 pre modelovanie prínosu.

V pôvodnom nastavení farmako-ekonomického modelu (FEM) od DR dosiahol RUX ICUR voči BAT vo výške 60 199 eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 59-tisíc eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje RUX ICUR voči BAT vo výške 272,7-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 40,0-tisíc eur / QALY. RUX dosahuje klinický prínos voči komparátoru BAT + ■■■ QALY. Aby bol RUX nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie Jakavi 5 mg, ■■■ eur za balenie Jakavi 15 mg a ■■■ eur za balenie Jakavi 20 mg, čo predstavuje zľavy ■■■ % - ■■■ % oproti maximálnym úhradám vo verejnej lekární (1 498,55 eur za balenie Jakavi 5 mg a 2 969,81 eur za balenia Jakavi 15 mg a 20 mg).

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedených úhradách spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené požiadavky na nákladovú efektívnosť. Nepovažujeme preto za potrebné požadovať dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %).

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Jakavi v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme ako úsporu vo výške ■■■ mil. eur. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v použitých predpokladoch vo výpočte cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Jakavi sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 2.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	21.12.2023
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	22.12.2023
Zverejnenie projektového protokolu	07.03.2023
Vydanie odporúčania	29.04.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Polycytémia vera • MKCH-10¹: D45 Populácia podľa EMA: • Dospelí pacienti s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí pacienti s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu, • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne, • Preskripčné obmedzenie: HEM (hematológ), ONK (onkológ). MeSH²: Polycythemia Vera
Intervencia (z angl. Intervention)	Ruxolitinib (RUX) • RUX blokuje skupinu enzýmov nazývaných Janus kinázy 2 (JAK2), ktoré zabezpečujú normálnu produkciu a rast krvných buniek. Z dôvodu, že pri PV je aktivita JAK2 zvýšená, inhibíciou RUX znižuje hladinu krvných buniek v periférnej krvi. Odporúčaná začiatková dávka Jakavi pri PV je 10 mg podávaná perorálne (p.o.) dvakrát denne. MeSH: Ruxolitinib
Komparátor (z angl. Control)	Peginterferón alfa-2a (PEG-IFNα2a) ○ PEG-IFNα2a je cytokín, ktorý sa vyznačuje svojimi antivírusovými, antiproliferatívnymi a imunomodulačnými aktivitami. V indikácii PV je v klinickej praxi PEG-IFNα2a používaný off-label. DR predpokladá dávkovanie 180 mg 1x týždenne. Anagrelid (ANA) ○ ANA je inhibítor fosfodiesterázy III cyklického AMP a spôsobuje od dávky závislý a selektívny pokles počtu trombocytov. V indikácii PV je v klinickej praxi ANA používaný off-label. DR predpokladá podávanie 2 mg 1x denne.

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

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

	MeSH: Interferon-alpha, Anagrelide
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) CR (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej remisie) PR (z angl. primary response; dosiahnutie primárnej odpovede) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje.
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁴

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁴ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

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 Národnou sieťou pre rakovinu (z angl. National Comprehensive Cancer Network; NCCN) a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed, ISRCTN Register).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- SPC lieku a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstup od patientskej organizácie MPN Voice and Leukaemia Care z hodnotenia NICE; výsledky hodnotenia, 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 [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

hodnotenia a ďalej sa viac zameriať 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 klást zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 05.03.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 20.03.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Boli nájdené 3 relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov. Dáta boli spracované autormi (VV, VD) a kontrolované vedúcimi (FT, DK).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 07.03.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli (07.03.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti (Slovenská onkologická spoločnosť) a 4 jednotlivých odborníkov na základe vlastného prieskumu. Do hodnotenia sa nezapojil ani jeden z odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 07.03.2024. Celkovo boli so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovené 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine a Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL)). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z nich.

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 odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

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

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

Ochorenie [1, 2, 3, 4, 5]

Chronické myeloidné neoplázie (neoplázia – novotvorba tkaniva, príp. novotvorba malígneho tkaniva), často označované aj ako myeloproliferatívne neoplázie (MPN), sú skupinou ochorení hematopoetických kmeňových buniek, pre ktoré je charakteristická zvýšená proliferácia (množenie) jedného alebo viacerých vývojových radov krviniek (bielych i červených) a trombocytov v kostnej dreni a ktorá následne vedie k ich zvýšenej hladine v periférnej krvi (o čom vypovedá krvný obraz pacienta).

Patrí sem predovšetkým primárna myelofibróza (PMF), esenciálna trombocytémia (ET) a pravá polycytémia (polycytémia vera; PV). Líšia sa od podobného ochorenia - chronickej myeloidnej leukémie (CML) - v mnohých ohľadoch, predovšetkým majú inú genetickú podstatu: nie je u nich, na rozdiel od CML, preukazovaný tzv. „filadelfský“ chromozóm (Ph-chromozóm), preto sa môžu označovať aj ako Ph-negatívne, resp. Ph⁻ myeloproliferatívne ochorenia.

PV (diagnóza D45. podľa MKCH-10) sa na rozdiel od iných podtypov MPN vyznačuje zvýšeným počtom erytrocytov a zvýšenou viskozitou krvi, čo vedie k vyššiemu riziku trombotických komplikácií. Vysoké riziko cievnych komplikácií je často spojené u pacientov s pokročilým vekom, s anamnézou trombózy a s leukocytózou. Títo pacienti majú skrátenú dĺžku života. Viac ako 95 % pacientov s PV vykazuje mutáciu V617F v Jánusovej kináze 2 (JAK2) na exóne 12 alebo 14). Mutácia JAK2^{V617F} spôsobuje kvantitatívne aj kvalitatívne abnormality krvných buniek.

Zdroje v odhadoch výskytu a prevalencie PV sa líšia. Podľa epidemiologických odhadov z hematologických literárnych zdrojov sa incidencia PV medzi rôznymi európskymi registrami, pohybovala od 0,4 do 2,8/100 000 obyvateľov. Prevalencia je približne 30 prípadov/100 000 obyvateľov.

Rizikové faktory ochorenia [3, 6, 7]

Medzi hlavné rizikové faktory PV patrí vyšší vek pacientov, medián veku pacientov pri diagnostike ochorenia je 60 – 65 rokov a jeho incidencia s vekom stúpa. Priama dedičná predispozícia na PV nie je potvrdená, avšak bolo identifikovaných niekoľko prípadov, kedy bol u viacerých rodinných príslušníkov identifikovaný väčší počet MPN, vrátane PV. Štúdie u týchto rodín napovedali prítomnosť autozomálne dominantnej mutácie, ktorá môže vykazovať predispozíciu na získanie sekundárnej somatickej mutácie, napr. v JAK2. Ďalšie rizikové faktory sú leukocytóza a trombocytóza a tiež abnormálny karyotyp. Muži sú postihnutí PV približne 3-násobne častejšie ako ženy. PV sa v zvýšenej miere vyskytuje v židovskej populácii.

Závažnosť a symptómy [3, 4, 7, 8]

V súčasnosti chýbajú spoľahlivé údaje týkajúce sa prežívania pacientov s PV. V porovnaní s bežnou populáciou je prežívanie pacienta s PV skrátené. Medián celkového prežívania u liečených pacientov je približne 13 rokov od diagnostikovania ochorenia.

Približne 20 % pacientov nemá v čase diagnózy žiadne príznaky a choroba sa zistí náhodne pri vyšetrení krvného obrazu z iných dôvodov (napr. pri zvýšenej hladine hemoglobínu alebo pri analýze hematokritu získaného z iného dôvodu). V prípade manifestácie choroby sú v popredí symptómy vyplývajúce z hyperviskozity a uvoľňovania histamínu. Zvýšené uvoľňovanie histamínu z bazofilov podmieňuje pruritus (svrbenie kože), ktorý sa často zhoršuje po kúpeli (akvagénny pruritus; u 68 % ľudí). K typickým príznakom patria bolestivé parestézie (mravčenie, pálenie, necitlivosť kože) rúk a nôh, tzv. erytromelalgia. Približne dve tretiny pacientov majú viditeľný kozmetický defekt, silné začervenanie kože tváre, tzv. rush (*facies rubra*), ktorý traumatizuje najmä mladých a ako prejav choroby sa aj ťažšie ovplyvňuje.

Obávanými a hlavnými komplikáciami PV sú trombózy, ktoré sú príčinou závažnej morbidita pacientov a v 37 – 45 % aj príčinou úmrtia. Trombotické komplikácie sa vyvinú v priebehu choroby u 20 – 40 % pacientov, krvácanie u 5 – 10 % pacientov. Až 15 – 20 % pacientov udáva prekonanú arteriálnu, menej často venóznou trombózu v predchádzajúcich dvoch rokoch pred diagnózou. Častejšie ako tromboembolická choroba venózneho systému sú prechodné ischemické ataky (TIA), náhle cievne mozgové príhody a infarkt myokardu. Z hemoragických komplikácií sú najčastejšie epistaxa (krvácanie z nosa) (15 – 20 %) podporovaná hypertenziou, mukokutánne krvácania a krvácanie z gastrointestinálneho traktu (GIT) (približne 5 %), ktoré môže byť vyvolané aj užívaním kyseliny acetylsalicylovej. V objektívnom náleze dominuje splenomegália (zväčšenie sleziny) (50 – 80 %), pletora (začervenanie, opuch v dôsledku výrazného prekrvenia) tváre, spojiviek, dlaní a nechťových lôžok (60 %), hepatomegália (zväčšenie pečene) (50 %), menej časté sú kožné ulcerácie a dna.

Ďalším závažným dôvodom úmrtí u pacientov s PV je progresia ochorenia do sekundárnej myelofibrózy (SMF), niekedy nazývaná aj post-PV myelofibróza a progresia do akútnej myeloidnej leukémie (AML). SMF sa vyskytuje u 12 – 21 % pacientov s PV. Počas sledovania štúdie s viac ako 600 pacientami s PV bolo zaznamenaných 68 pacientov so SMF a ich medián prežitia bol 5,7 roka od diagnostiky SMF. Podľa počtu zaznamenaných rizikových faktorov, ktoré zahŕňali úroveň hemoglobínu <100 g/l, >30,000 bielych krviniek/ μ L a <100,000 trombocytov/ μ L, bol pozorovaný medián prežívania 0,25 – 9 rokov od diagnostikovania SMF. Incidencia transformácie do AML/myelodysplastického syndrómu u pacientov s PV sa udáva od 5 – 10 % v priebehu 10 rokov a riziko transformácie do AML/myelodysplastického syndrómu s postupným priebehom PV ďalej narastá. Prognóza sekundárnej AML je extrémne nepriaznivá.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania [3, 7, 9, 10, 11, 12, 14]

Diagnostické kritériá pre PV sa počas rokov vyvíjali, najaktuálnejšie sú podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organization; WHO) z roku 2016 a spočívajú v kombinácii laboratórnych údajov s molekulárno-genetickými analýzami (Tabuľka 2).

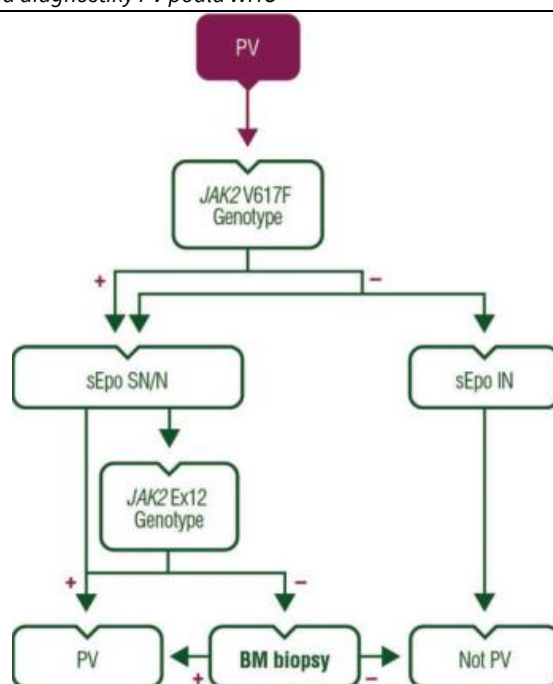
Tabuľka 2: Diagnostické kritériá WHO (2016) pre PV

Hlavné kritériá	
1.	Hemoglobín >165 g/l u mužov; hemoglobín >160 g/l u žien ALEBO hematokrit > 49 % u mužov; hematokrit > 48 % u žien ALEBO zvýšená masa červených krviniek: > 25 % nad normálnou prediktívnou hodnotou
2.	Biopsia kostnej drene s dôkazom hypercelularity primeranej veku, s trilineárnou proliferáciou (panmyelóza) zahŕňajúca predominantne erytroidný rad, granulocytovú a megakaryocytovú proliferáciu s pleomorfnými, zrelými megakaryocyty
3.	Prítomnosť mutácie JAK2 ^{V617F} alebo JAK2 mutácia na exóne 12 (next-gen sekvenovanie)
Vedľajšie kritérium	
	Znížená hladina sérového erytropoetínu

Zdroj: [12]

Diagnóza PV vyžaduje prítomnosť všetkých troch hlavných kritérií alebo prítomnosť prvých dvoch hlavných kritérií spolu s vedľajším kritériom. Tieto diagnostické kritériá by sa mali vzťahovať iba na pacientov, ktorí prešli príslušným diagnostickým vyšetrením, aby sa vylúčili príčiny sekundárnej polycytémie (viac nižšie v časti *Odlíšenie od iných potenciálnych diagnóz*). Druhé hlavné kritérium sa nemusí vyžadovať v prípadoch s pretrvávajúcou absolútnou erytrocytózou (hemoglobín >185 g/L alebo hematokrit > 55,5 % u mužov; hemoglobín > 165 g/L alebo hematokrit > 49,5 % u žien), ak je splnené 3. hlavné kritérium a vedľajšie kritérium. Hoci to môže u niektorých pacientov umožniť vyhnúť sa hodnoteniu kostnej drene na diagnostické účely, detekcia myelofibrózy v kostnej dreni v čase diagnózy má prognostický význam. Zjednodušená schéma diagnostickej kaskády sa nachádza na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Zjednodušená schéma diagnostiky PV podľa WHO



PV - polycytémia vera, sEPO – sérový erytropoetín, ET - esenciálna trombocytémia, SN - subnormálna hladina, N - hladiny EPO v normálnom rozmedzí, IN - zvýšená hladina EPO nad normálny rozsah, biopsia BM - biopsia kostnej drene

Zdroj: [13]

Je potrebné zmieniť, že mutácia v géne JAK2 nie je jedinou, ktorou sa vyznačuje ochorenie PV, rovnako nie je charakteristická výlučne pre ochorenie PV (nie je preň patognomická). JAK2^{V617F} sa vyskytuje tiež v ET a PMF (cca v 60 % prípadov). Iné mutácie, ktoré sa môžu pri ochorení PV vyskytnúť, aj keď v menšej miere, sú mutácie v génoch CALR a MPL.

Kritériá Britského výboru pre štandardy v hematológii

Kritériá na diagnostiku PV podľa Britského výboru pre štandardy v hematológii sú podobné kritériám WHO, s výnimkou, že sú založené na zvýšenom hematokrite ($> 52\%$ u mužov, $> 48\%$ u žien) a nie na zvýšenom hemoglobíne.

Odlíšenie od iných potenciálnych diagnóz

Mutácie erytropoetínového receptora

Takéto mutácie predstavujú zriedkavé ochorenia, ktorých príznaky môžu pripomínať základné symptómy PV (napr. zvýšené množstvo červených krviniek s nízkou hladinou sérového erytropoetínu; sEPO). Pacienti s touto poruchou môžu mať aj endogénnu tvorbu kolónií červených krviniek. Rast kolónií u týchto pacientov však možno odlíšiť od skutočnej PV, pretože kolónie vykazujú *in vitro* precitlivosť na erytropoetín (EPO). Odlíšeniu od PV môže napomôcť aj pozitívna rodinná anamnéza, nižší vek pri nástupe ochorenia či nedostatok klinických nálezov spojených s PV.

Sekundárna polycytémia

Toto ochorenie je spôsobené zvýšením produkcie červených krviniek v kostnej dreni sekundárnym faktorom, napr. zvýšenou produkciou EPO. Pretože sekundárne príčiny zvýšenej hmoty červených krviniek sú oveľa bežnejšie ako PV, diagnostické kritériá by sa mali uplatňovať len u pacientov, u ktorých boli vylúčené iné príčiny. Odhaduje sa, že hematológ identifikuje 10 prípadov relatívnej alebo sekundárnej polycytémie na každého nového pacienta s PV.

Niektorí pacienti môžu mať súčasne zvýšenú hladinu červených krviniek/objem plazmy v dôsledku zväčšenia sleziny a zároveň nemusia mať zvýšenú hladinu hemoglobínu/hematokritu. Takýto stav sa nazýva „maskovaná PV“, ktorá sa spája s horším klinickým priebehom, pravdepodobne aj z dôvodu oneskorenej diagnostiky a liečby. Aj z toho dôvodu boli pri poslednej revízii kritérií WHO znížené limity hemoglobínu/hematokritu na skôr detekovateľné. Vďaka nižším hodnotám je jednoduchšie odlíšiť „maskovanú PV“ aj od esenciálnej trombocytémie (ET).

Pretože splenomegália, leukocytóza a trombocytóza sú spoločné pre všetky chronické myeloproliferatívne neoplázie, pacient s CML, ET alebo PMF, ktorý má zvýšený hematokrit z iného dôvodu (napr. hypoxia, fajčenie), môže byť falošne diagnostikovaný s PV. Je veľmi dôležité ich klinicky rozlíšiť, pretože každá z týchto porúch sa lieči iným spôsobom.

Národné odporúčania [14, 3]

Štandardné národné diagnostické postupy vydané MZ SR nie sú v súčasnosti dostupné [14].

V r. 2022 boli publikované slovenské odporúčania, ktoré vychádzajú zo zahraničných (odporúčania Európskej siete pre leukémiu (z angl. European Leukemia Net; ELN), príp. WHO), ale aj z poznatkov z konzultačnej činnosti v špecializovaných centrách v SR a vyjasňujú nezrovnalosti v liečebných postupoch mimo hematologických centier [3]. Konštatujú, že v súčasnosti platné odporúčania nie vždy uspokojujú potreby mladších, tzv. „nízkorizikových“ pacientov, u ktorých existuje celoživotná hrozba progresie PV do pokročilých štádií, avšak napriek tomu nie sú liečení.

Hlavným rozdielom, ktorý autori v slovenských usmerneniach uvádzajú, je odporúčanie histopatologického vyšetrenia kostnej drene u všetkých pacientov. Vyšetrením kostnej drene okrem diagnostického prínosu získavajú prognosticky cenné informácie, stanovenie prítomnosti a rozsahu myelofibrózy. Trepanobiopsia kostnej drene nie je nutná u starších pacientov s významnými komorbiditami, kedy dodatočné informácie z vyšetrenia kostnej drene nemusia ovplyvniť liečebné rozhodnutia lekárov alebo dlhodobú prognózu pacienta s PV. Opodstatnenosť histologického vyšetrenia kostnej drene potvrdzuje aj fakt, že časť pacientov s PV vykazuje rôzny stupeň fibrózy kostnej drene v čase diagnózy.

Kľúčové odporúčania založené na klinickej praxi:

- diagnostický proces PV je potrebné začať nielen v prípade erytrocytózy, ale aj pri výskyte atypických vaskulárnych komplikácií, predovšetkým splanchnických trombóz, symptomatológie spájanej s PV a prejavov poruchy mikrovaskulárnej cirkulácie,
- histopatologické vyšetrenie kostnej drene je povinné (s vyššie uvedenými výnimkami),
- odporúča sa zaradiť myeloidný NGS panel do rutinej diagnostiky – detekcia mutácie JAK2^{V617F} a jej alelickej nálože, v prípade negativity detekcia mutácií JAK2 v exóne 12 – 15 a vyšetrenie ďalších mutácií s možným patogénnym vplyvom na priebeh PV (ASXL1, IDH1/IDH2, SF3B1, SRSF2, DNMT3A, TET2 a EZH2).

3.2.2. Klinická prax na Slovensku

Do hodnotenia sme neobdržali vstup odborníka ani patientskej organizácie.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania [7, 13, 19, 15, 16, 17, 18]

Medzi dostupné medzinárodné odporúčania liečby patria odporúčania podľa Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (z angl., European Society for Medical Oncology; ESMO), ktoré však boli aktualizované naposledy v roku 2015 [13]. Aktuálnejšie sú odporúčania z UpToDate, aktualizované v roku 2022, ktoré sú konzistentné s odporúčaniami ELN a americkej národnej komplexnej onkologickej siete (z angl. The United States National Comprehensive Cancer Network; NCCN) [7,16,17,18].

Stratifikácia liečby

U všetkých pacientov sa odporúča zvoliť prístup, ktorý je možné zhrnúť do 3 bodov:

- Regulácia hmoty červených krviniek
- Prevencia komplikácií
- Úľava od symptómov

V kontexte regulácie množstva hmoty červených krviniek sa odporúča zamerať sa u pacientov s PV na udržanie hladiny hematokritu – u mužov < 45 % a u žien < 42 % (u tehotných žien menej). Regulácia hladiny hematokritu býva vykonávaná terapeutickou flebotómiou (venesekciou – chirurgické otvorenie žily/riadené krvácanie), ktoré znižuje hladinu hmoty červených krviniek. Flebotómia môže byť zdrojom komplikácií, zvlášť u novodiagnostikovaných pacientov, kde je potreba flebotómií častejšia. Pacienti udávajú horšiu toleranciu výkonu, poruchu sústredenia, pocit napätia. Frekventné a dlhodobé využívanie flebotómie v liečbe PV spôsobuje deficit železa s jeho nežiaducimi prejavmi: bolesti hlavy, únava, syndróm nepokojných nôh, zhoršenie príznakov asociovaných so samotnou PV. Deficit železa zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych a trombotických komplikácií. Flebotómia ako jediná a dlhodobá liečba nie je akceptovateľná. Pri intolerancii flebotómií alebo potrebe príliš častých flebotómií a u každého vysokorizikového pacienta je indikovaná cytoredukčná liečba (viď nižšie).

Nízke dávky aspirínu (kyselina acetylsalicylová, ASA)– 40 – 100 mg/deň (1x alebo 2x denne, celkovo ≤ 100 mg/deň) – v kombinácii s flebotómiou na zmiernenie rizika arteriálnej, ale aj venózne trombózy. Nízke dávky ASA sú efektívne aj pri redukcii mikrovaskulárnych porúch, typických pre klinický priebeh PV (migrenózne bolesti hlavy, točenie hlavy, transientné neurologické a očné poruchy, tinitus, atypické bolesti na hrudi, parestézie a erytromelalgie).

Na kontrolu potenciálnych symptómov, napr. erytromelalgia sa odporúča liečba s nízkymi dávkami ASA, v prípade rezistencie na ASA je odporúčaná cytoredukčná liečba. V prípade výskytu pruritu sa odporúča vyhnúť sa faktorom ako napr. prostredie s vyššou teplotou, teplej vode pri kúpaní, hydratačné krémy, antihistaminiká.

Kedže sú hlavným dôvodom odvrátiteľných úmrtí pri PV trombózy, ktoré vo veľkej miere ovplyvňujú celkové prežívanie a prispievajú k iným komplikáciám asociovaným s PV, je manažment liečby rozdelený u pacientov podľa rizika trombózy. Pacienti sa delia na:

- **Nízkorizikových** - ≤ 60 rokov a súčasne bez histórie trombózy;
- **Vysokorizikových** - > 60 rokov alebo s históriou trombózy.

Nízkorizikoví pacienti – na reguláciu hematokritu sa odporúčajú nízke dávky ASA v kombinácii s pravidelnou flebotómiou. Zatiaľ sa flebotómia preferuje pred cytoredukčnou liečbou (hydroxyurea, HU/pegylovaný interferón alfa, PEG-IFN α) z dôvodu vyhnutia sa nežiadúcim účinkom s ňou spojenými, avšak čiastočné výsledky štúdie 2. fázy u nízkorizikových pacientov s PV podporujú opačné tvrdenie, že kombinácia ASA + IFN α eliminuje riziká spojené s flebotómiou, redukuje splenomegáliu, umožňuje zvýšenie hladiny železa u pacientov s deficienciou železa a pod. [19].

Vysokorizikoví pacienti – na liečbu sa štandardne používajú nízke dávky ASA + cytoredukčný agent (HU/IFN α). Flebotómia sa môže indikovať, ak nie je úroveň hematokritu regulovaná cytoredukčným agentom. Nie je známa žiadna randomizovaná štúdia, ktorá by ich vzájomne porovnávala v populácii vysokorizikových pacientov. Látka ako chlorambucil, fosfor-32 alebo pipobróman (PB) sa neodporúčajú kvôli potenciálnym leukemogénnym a/alebo karcinogénnym účinkom.

Následná liečba

U pacientov s PV, ktorí netolerujú primárnu liečbu alebo sú refraktérni na cytoredukčnú terapiu sa odporúča jej zmena – v prípade prvolíniovej liečby s HU sa odporúča zmena na IFN α , na začiatku 50 μ g subkutánne každé 2 týždne (v kombinácii s HU), neskôr zvyšovať dávku o 50 μ g každé 2 týždne do maximálnej dávky 500 μ g. liečba s HU je po 12 týždňoch ukončená. V prípade prvolíniovej liečby s IFN α sa odporúča následná liečba s HU, ak nie je kontraindikovaná.

V prípade, že liečba s HU/IFN α nie je účinná, tolerovaná alebo bezpečná, môžu byť zvážené iné možnosti liečby ako napr. ruxolitinib (RUX) alebo busulfán.

Národné odporúčania [3, 13, 20]

Štandardné národné diagnostické postupy vydané MZ SR nie sú v súčasnosti dostupné [14].

Podobne ako v prípade diagnostických postupov, najaktuálnejšie odporúčania liečby u pacientov s PV boli publikované v r. 2022 kolektívom autorov z viacerých špecializovaných centier na Slovensku [3].

Slovenské usmernenia vychádzajú zo stále platnej medzinárodnej kategorizácie pacientov do nízkeho a vysokého rizika a vo veľkej miere sa s nimi prelínajú (konkrétne sa odporúča postupovať najmä podľa odporúčaní Centrálnej európskej organizácie myeloproliferatívnych neoplázií (angl. Central European Myeloproliferative Neoplasm Organisation, CEMPO; Tabuľka 3). V slovenských odporúčaníach však autori kladú dôraz na opakované vyhodnocovanie prítomnosti rizikových faktorov v priebehu manažmentu liečby pacienta, aby bol v prípade potreby pacient v nízkom riziku čo najskôr prehodnotený do kategórie vysokého rizika s následným odporúčaním cytoredukčnej terapie. Autori vychádzajú z poznatkov, že napriek známemu riziku skráteného prežívania sú mladí pacienti s PV často klasifikovaní ako „nízkorizikoví“ a liečení iba ASA a flebotómiou alebo iba pozorovaním, namiesto potenciálne život predlžujúcej a chorobu modifikujúcej liečby.

Tabuľka 3: Odporúčanie na liečbu PV podľa CEMPO

	Nízke riziko	Stredné riziko	Vysoké riziko
Vek	< 70 rokov	< 70 rokov	> 70 rokov
	bez prekonanej TEN bez KV rizík bez trombofílie		
Liečba 1. línie	flebotómia + ASA	ASA + IFN α	ASA + IFN α alebo HU
Liečba 2. línie	ASA + IFN		
	ASA + HU/RUX • event. anagrelid	ASA + RUX	

*TEN – tromboembolická udalosť; KV – kardiovaskulárne

Zdroj: [20]

Napriek tomu, že liečba s HU je zahrnutá vo všetkých relevantných medzinárodných aj slovenských odporúčaniach, sú známe viaceré limitácie, dané jej myelosupresiou, dermatotoxicitou, periférnou polyneuropatiou, zvýšeným rizikom rakoviny kože, teratogenicitou a leukemogenicitou. V odporúčaniach zotrúva predovšetkým z dôvodu nízkych nákladov, dlhodobých skúseností, rýchleho a efektívneho nástupu účinku, ale aj nedostupnosťou IFN α v niektorých európskych krajinách. Z dôvodu potenciálnych vedľajších účinkov sa odporúča predchádzať dlhodobému použitiu HU. Prejavy intolerancie HU sa vyskytujú približne v 20 % prípadov (najčastejšie kvôli výskytu ulcerácií na dolných končatinách, kožných nádorov, extenzívnej dermatitídy, hyperpigmentácií, alopecie, horúčky a signifikantnej únavy). Približne 10 % pacientov liečených HU je na liečbu rezistentných. Definíciu rezistencie a intolerancie na HU upravuje ELN):

Rezistencia na HU sa definuje jedným z uvedených kritérií:

- Potreba flebotómie na udržanie HtK < 45 %,
- Nezvládnutá myeloproliféria (napr. počet trombocytov > 400x10⁹/L a počet bielych krviniek >10x10⁹/L
- Bez regresie masívnej splenomegálie o > 50 % merané palpáciou alebo ak nedošlo k úplnej úprave príznakov súvisiacich so splenomegáliou

Intolerancia HU sa definuje jedným z uvedených kritérií:

- Absolútny počet neutrofilov < 1,0x10⁹/l alebo počet trombocytov < 100x10⁹/l alebo hemoglobín < 100 g/l pri najnižšej dávke HU potrebnej na dosiahnutie úplnej alebo čiastočnej klinicko-hematologickej odpovede
- Prítomnosť ulcerácií na nohách či iné prejavy nehematologickej toxicity súvisiacej s HU, ako sú napr. mukokutánne prejavy, gastrointestinálne príznaky, pneumonitída alebo horúčka pri akejkoľvek dávke HU

3.3.2. Klinická prax na Slovensku

Do hodnotenia sme neobdržali vstup odborníka ani patientskej organizácie.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Ruxolitinib (RUX) [21, 22, 23, 24, 25]

RUX patrí medzi selektívne inhibítory JAK (JAK1/2), čo sú tyrozín kinázy zúčastňujúce sa cytokínovej signalizácie a hematopoézy. MF a PV sú často charakterizované atypickým aktivovaním JAK-STAT dráhy, čo vedie k abnormálnemu počtu krviniek a trombotickým komplikáciám. Inhibíciou JAK1 a JAK2 RUX pôsobí tak, že blokuje chybné regulované bunkové signálne dráhy a má zabráňovať abnormálnej proliferácii krvných buniek. Vzhľadom na veľký počet pacientov s MPN, ktorí majú mutácie JAK2, bol ruxolitinib prvým vyvinutým ATP-kompetitívnym inhibítorom JAK1 a JAK2.

Odporúčaná začiatková dávka Jakavi pri PV je 10 mg podávaná perorálne (p.o.) dvakrát denne. Dávky možno titrovať na základe účinnosti a bezpečnosti. Ak sa účinnosť považuje za nedostatočnú a hodnoty krvného obrazu sú adekvátne, môžu sa dávky zvýšiť naraz maximálne o 5 mg dvakrát denne až po maximálnu dávku 25 mg dvakrát

denne. Začiatková dávka sa nesmie zvyšovať počas prvých štyroch týždňov liečby a potom nie častejšie ako v dvojtýždňových intervaloch.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Jakavi bol registrovaný na európskej úrovni v 08/2012 v indikácii chronická idiopatická myelofibróza, myelofibróza po PV alebo myelofibróza po MF.

- V 01/2015⁶ bola Jakavi rozšírená indikácia o pacientov s PV rezistentných alebo intolerantných na HU,
- V 03/2022⁶ bola Jakavi rozšírená indikácia o pacientov s akútnou imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi alebo chronickou imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi.

Jakavi bola v 02/2014 udelená orphan dezignácia v indikácii liečby PV a následne bola v 02/2015 odobraná na žiadosť DR. Jakavi aktuálne nemá orphan dezignáciu v ani jednej z horeuvedených indikácií.

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre perorálnu formu (p.o.) podania lieku Jakavi 5 mg, 15 mg a 20 mg.

Aktuálne znenie indikácie podľa SPC [25]:

- Jakavi je indikované na liečbu splenomegálie súvisiacej s ochorením alebo jeho príznakov u dospelých pacientov s primárnou myelofibrózou (známou aj ako chronická idiopatická myelofibróza), myelofibrózou po polycytémii vera alebo myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii,
- Jakavi je indikované na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu.
- Jakavi je indikované na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi alebo chronickou imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Jakavi je v súčasnosti kategorizovaný v 1 indikácii – u dospelých pacientov s myelofibrózou. Do ZKL bol v tejto indikácii zaradený k 06/2023. Maximálna úhrada zdravotnej poisťovne podľa ZKL je 1 498,55 eur za 5 mg balenie a 2 969,81 eur za 15 mg aj 20 mg balenie Jakavi [26]. Pre liek Jakavi bola dohodnutá zmluva o podmienkach úhrady lieku, [REDACTED]

DR sa v minulosti pokúšal o kategorizáciu tohto lieku aj v ďalších indikáciách:

- V 03/2018 v rovnakej indikácii ako je predmetom tohto hodnotenia (PV). MZ SR vyjadrilo pochybnosti o preukázaní počtu pacientov vhodných na liečbu choroby a vyzvalo DR k vysvetleniu dôkazu o ich počte. DR v odpovedi na výzvu počet pacientov vysvetlil, avšak MZ SR konštatovalo pochybnosti o správnosti preukázania počtu pacientov a liek Jakavi do ZKL nezaradilo.
- V 12/2018 opäť v predmetnej indikácii tohto hodnotenia. DR v žiadosti uviedol, že nie sú prítomné relevantné zdroje o údajoch preukazujúcich počet pacientov s ochorením PV. Podľa MZ SR predložil DR len odhady o počte pacientov s PV. MZ SR vyjadrilo pochybnosti o správnosti preukázania počtu pacientov s ochorením PV a liek Jakavi do ZKL nezaradilo.
- V súčasnosti (od 05/2023) prebieha hodnotenie v indikácii liečby pacientov vo veku 12 rokov a starších s akútnou imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi alebo chronickou imunologickou reakciou štepu proti hostiteľovi, ktorí neodpovedajú adekvátne na kortikosteroidy alebo inú systémovú liečbu (ID konania: 28684). Táto indikácia nie je súčasťou aktuálneho hodnotenia NIHO. Žiadosť bola podaná pod aktualizovaným ATC kódom L01EJ01.

⁶ 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.

Aktuálne časť pacientov dostáva liečbu RUX v tzv. výnimkovom režime (§88 zákona 363/2011 Z.z). DR uvádza, že v rámci tohto režimu sa aplikuje dôverná zľava vo výške ■■■ % – ■■■ % za jednotlivé balenia Jakavi.

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

Anglicko

Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) v 10/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie Jakavi v predmetnej indikácii, t.j. u dospelých pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na HU, ak DR splní podmienku poskytnutia dodatočnej zľavy [27].

Česko

Jakavi nie je v predmetnej indikácii v ČR hradený [28, 29, 30]. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v minulosti nehodnotil a ani aktuálne nehodnotí Jakavi v predmetnej indikácii.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje v predmetnej indikácii PV úhradu za liek Jakavi v troch baleniach:

- Jakavi 5 mg tablety, p.o., tbl 56x5 mg (ŠÚKL kód: 8513A) vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 1 498,55 eur/balenie podľa ZKL 03/2024,
- Jakavi 15 mg tablety, p.o., tbl 56x15 mg (ŠÚKL kód: 8516A) vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 2 969,81 eur/balenie podľa ZKL 03/2024,
- Jakavi 20 mg tablety, p.o., tbl 56x20 mg (ŠÚKL kód: 8519A) vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni 2 969,81 eur/balenie podľa ZKL 03/2024 [4, 26].

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

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

Navrhované indikačné obmedzenie (IO) je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor najlepšiu dostupnú liečbu (z angl. **best available therapy; BAT**), ktorá sa v slovenskej klinickej praxi pozostáva z peginterferónu alfa-2a (**PEG-IFNα2a**) a anagrelid (**ANA**). DR v žiadosti navrhuje tiež zmiešaný komparátor – BAT, ktorý podľa neho pozostáva navyše z busulfánu (BU). S navrhovaným komparátorom nesúhlasíme. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Akceptujeme použitie zmiešaného komparátora vzhľadom na ich predpokladanú podobnú účinnosť. Predpoklad o podobnej účinnosti je však neistý, vychádza z rovnakého postavenia liečiv v medzinárodných odporúčaniach a z kontextu nedostupnosti dostatočne kvalitných klinických dôkazov pre samostatné porovnanie RUX s jednotlivými komparátormi. Akceptovanie tohto predpokladu je preto spojené s neistotou v hodnotení.

Peginterferón alfa-2a (PEG-IFNα2a) [3, 31]

Interferón je cytokín, ktorý sa vyznačuje svojimi antivírusovými, antiproliferatívnymi a imunomodulačnými aktivitami. Jeho pegylovaná forma - PEG-IFNα2a - poskytuje predĺžené uvoľňovanie liečiva v organizme. PEG-IFNα2a (liek Pegasys) je v súčasnosti v indikácii PV používaný off-label. Z toho dôvodu nemá ani bližšie špecifikované dávkovanie. DR predpokladá podávanie 180 mg PEG-IFNα2a subkutánne 1x týždenne.

Anagrelid (ANA) [3, 32]

Anagrelid (ANA) je inhibítor fosfodiesterázy III a má spôsobovať od dávky závislý a selektívny pokles počtu trombocytov spomalením maturácie (zrenia) megakaryocytov, zmenšením ich veľkosti a znížením ploidity (počtu sád chromozómov v megakaryocyte). ANA je v indikácii PV je používaný off-label v prípadoch pretrvávajúcej a ťažko kontrolovanej trombocytemie. Dávkovanie v indikácii PV je špecifikované v odporúčaní k manažmentu PV nasledovne – iniciálna dávka 0,5mg/deň, max. dávka 5 mg/deň. DR predpokladá podávanie 2 mg ANA p.o. 1x denne.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR nesúhlasíme, zmiešaný komparátor BAT považujeme za vhodný a relevantný, avšak bez zastúpenia liečby BU. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v žiadosti udáva ako komparátor BAT, ktorého súčasťou je PEG-IFN α 2a, ANA a busulfán (BU). Odvoláva sa na hodnotenie NICE v predmetnej indikácii z 10/2023 (TA921) [27], v ktorom NICE vyhodnotil ako vhodný komparátor BAT (ktorý v kontexte UK predstavoval interferón alfa a HU – v hodnotení NICE označovaná ako hydroxykarbamid). DR v žiadosti pre NIHO definuje BAT podľa neverejného prieskumu cytoredukčnej liečby, ktorého výsledky prezentujú zloženie BAT kontexte slovenskej praxe nasledovne: PEG-IFN α 2a – ■■■ %, ANA – ■■■ % a BU – ■■■ % [33]. Uvádzané hodnoty predstavujú podiely liečob v monoterapii a aj v kombinácii s HU. Analýza bola vykonaná spoločnosťou Altamira, ktorá z dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) odvodila celkový počet ■■■ pacientov (deduplikovane), ktorým bolo v rokoch 2016 – 2020 (vrátane) predpísané aspoň 1 balenie HU. Z tejto populácie pacientov bola odvodená sekvencia liečby (z liečiv HU, IFN α 2a, BU, ANA a RUX) a kvantifikácia subpopulácií pacientov u ktorých bola liečba HU zmenená za iné liečivo alebo k nej pridané iné liečivo do kombinácie.
- PEG-IFN α 2a považujeme za relevantný komparátor z nasledovných dôvodov:
- Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z roku 2022 je PEG-IFN α 2a v diagnóze PV jednou z najvyužívanejších intervencií (209 pacientov) [34]. PEG-IFN α 2a je podľa dostupných informácií vo veľkej miere používaný v praxi aj podľa slovenských odporúčaní manažmentu pacientov s PV z roku 2022 [3],
- Napriek tomu, že PEG-IFN α 2a nie je v indikácii PV kategorizovaný, MZ SR lieku Pegasys udelilo skupinové povolenie na terapeutické použitie v neschválenej indikácii Ph-negatívnej MPN (esenciálna trombocytemia, hypercelulárna fáza PMF a PV – okrem monoterapeutickej liečby PV bez symptomatickej splenomegálie) od 11/2023 [35].
- Podľa neverejného prieskumu cytoredukčnej liečby, ktorý dodal DR, má PEG-IFN α 2a v praxi relevantné zastúpenie.
- ANA považujeme za relevantný komparátor z nasledovného dôvodu:
- Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z roku 2022 má ANA v diagnóze PV tiež značné zastúpenie (46 pacientov) [34]. ANA je podľa slovenských odporúčaní manažmentu pacientov s PV z roku 2022 používaný v praxi pre určitú vysokorizikóvu časť populácie [3].
- Podľa neverejného prieskumu cytoredukčnej liečby, ktorý dodal DR, má ANA v praxi relevantné zastúpenie.
- Súčasťou liečby s intervenciou RUX, ale aj oboma komparátormi, je štandardne aj prídavná liečba s antiagregans (najčastejšie ASA), ktorú ďalej v texte neuvádzame.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantnú súčasť komparátora BAT liečivo busulfán (BU).

Podľa medzinárodných aj slovenských odporúčaní sa liečba BU v indikácii PV odporúča zväžiť u pacientov vo veku > 80 rokov, v prípadoch, kde sa predpokladá, že obavy z leukemogénneho rizika vyplývajúce z dlhodobej terapie s BU nie sú v tejto vekovej kategórii klinicky relevantné. DR v žiadosti uvádza BU ako súčasť komparátora BAT. Z dôvodu, že liečba s BU má v praxi veľmi nízke zastúpenie – podľa dát NCZI z roku 2022 (2 pacienti), a tiež podľa neverejného prieskumu cytoredukčnej liečby dodaného DR (■■■ %), ju za relevantný komparátor nepovažujeme [33, 34].

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos RUX na základe výsledkov klinickej štúdie RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV, v ktorej bol porovnávaný s BAT u pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na HU. DR očakáva prínos RUX vo forme dlhodobej kontroly hematokritu, vysokej miery dlhodobých a pretrvávajúcich kompletných hematologických remisií, celkových klinicko-hematologických odpovedí, zníženia rizika trombotických komplikácií, ako aj výrazného zlepšenia symptómov spojených so samotným ochorením. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť liečby bola podľa DR potvrdená v širokej populácii pacientov zahŕňajúcej pacientov so splenomegáliou aj bez nej.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie o účinnosti a bezpečnosti

Na základe klinických štúdií RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV liečba RUX nepreukázala prínos v populácii dospelých pacientov s PV s intoleranciou alebo rezistenciou na HU v ukazovateľoch OS a PFS voči komparátoru BAT. V ukazovateli primárna odpoveď (z angl. primary response; PR), ktorý bol zároveň primárnym ukazovateľom štúdií RESPONSE a RESPONSE-2, bol prínos RUX voči BAT preukázaný.

V štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 dosiahol RUX v analýze so 4,9 a 5-ročnou mierou prežívania podobné výsledky (4,9-ročnú mieru prežívania dosiahol 91,9 % pacientov v ramene RUX v porovnaní s 91 % pacientov v ramene BAT (RESPONSE), resp. 96 % pacientov v ramene RUX v porovnaní s 91 % pacientov v ramene BAT (RESPONSE-2). Medián OS nebol dosiahnutý. V štúdii MAJIC-PV bolo zaznamenané OS v ramene RUX v porovnaní s ramenom BAT so štatisticky nesignifikantným rozdielom, HR = 0,73; (95% CI 0,36 - 1,50; p = 0,39); medián sledovania bol 4,8 roka. Vo všetkých štúdiách došlo ku prechodu pacientov z ramena BAT do ramena RUX (v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 v 80. týždni boli všetci pacienti v ramene intervencie; v štúdii MAJIC-PV došlo k prechodu u 10 pacientov), čo mohlo potenciálne ovplyvniť ukazovateľ OS.

Ukazovateľ PFS bol sledovaný iba v štúdii MAJIC-PV a jeho výsledky štatisticky nesignifikantne favorizujú RUX (HR = 0,64; 95 % CI 0,36 - 1,15, p = 0,13).

V štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 bola primárnym ukazovateľom primárna odpoveď (PR), definovaná ako podiel pacientov s hematokritom < 45 % (v štúdii RESPONSE súčasne aj so zmenšením objemu sleziny o ≥ 35 %). V štúdii RESPONSE dosiahol v 32. týždni PR väčšie množstvo pacientov v ramene s RUX, konkrétne v 21 % prípadoch, v porovnaní s ramenom BAT, kde ju dosiahol 1 % prípadov (pomer šancí (z angl. odds ratio; OR) = 28,6 (95 % CI 4,5 - 1206, p < 0,001). V štúdii RESPONSE-2 dosiahol v 28. týždni PR 40 % pacientov (RUX) a 1 % pacientov (BAT) (OR = 7,28 (95 % CI 3,43 - 15,45; p < 0,0001). V štúdii MAJIC-PV bola primárnym ukazovateľom kompletná odpoveď (CR), definovaná ako miera kompletných remisí podľa ELN počas 12 mesiacov. Po odčítaní dát v 54. týždni bola CR dosiahnutá vo väčšom počte prípadov v ramene s RUX (43 %) oproti ramenu s BAT (26 %) (OR = 2,12 (90 % CI, 1,25 - 3,60; p = 0,02).

Analýza kvality života vo všetkých štúdiách preukazuje prínos v ramene RUX v porovnaní s komparátorom BAT vo väčšine sledovaných ukazovateľov (v RESPONSE-2 a MAJIC-PV bol prínos štatisticky signifikantný). Výsledky kvality života sú však spojené s neistotou vzhľadom na vysokú mieru chýbajúcich odpovedí. Liečba s RUX bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná, s manažovateľným bezpečnostným profilom. Výskyt

závažných AE bol reportovaný iba v štúdií RESPONSE a to v malej miere, vo väčšine mierne prevažoval ich výskyt v ramene BAT. Miera reportovaných AE > 3. stupňa bola vo väčšine prípadov mierne vyššia v ramene BAT (vo všetkých štúdiách). V štúdií RESPONSE ukončilo liečbu v ramene BAT 100 pacientov z dôvodu slabej odpovede na liečbu, v ramene RUX 38 pacientov (primárne kvôli AE a progresie ochorenia). V štúdií MAJIC-PV došlo k ukončeniu liečby v ramene RUX v 30 prípadoch a v ramene BAT v 23 prípadoch.

V ukazovateľoch OS a PFS bol v štúdiách dosiahnutý veľmi nízky počet udalostí a preto výsledky sú nezrelé. V kontexte internej a externej validity považujeme dané štúdie za vhodné pre analýzu prínosu RUX v porovnaní s komparátorom BAT, avšak konštatujeme veľmi vysoké riziko skreslenia, predovšetkým kvôli ich otvorenému dizajnu, prítomnému prechodu pacientov z ramena BAT do ramena RUX a výraznému rozdielu v zastúpení jednotlivých liečob komparátora BAT v štúdiách v porovnaní so slovenskou praxou. Výsledky účinnosti boli preukázané len u pacientov s ECOG 0-2, nakoľko pacienti s ECOG > 2 neboli do štúdií zaradení.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized controlled trials; RCTs), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na HU. Boli nájdené štúdie s komparátorom BAT, ktorý v rôznych pomeroch zahŕňal aj HU, IFN α / PEG-IFN α a ANA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 2 štúdie.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť RUX okrem spomínaných 2 štúdií fázy 3, aj jednej RCT fázy 2, ktorá spĺňala kritériá PICO a rovnako obsahovala komparátor BAT. Z dôvodu, že sa DR vo veľkej miere odvoláva na jej výsledky vo farmako-ekonomickom modeli (FEM), uvádzame nižšie aj výsledky tejto štúdie (viď Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01243944	RESPONSE	RUX	BAT	110:112 (RUX:BAT)	ukončená
NCT02038036	RESPONSE-2	RUX	BAT	74:75 (RUX:BAT)	ukončená
ISRCTN61925716	MAJIC-PV	RUX	BAT	93:87 (RUX:BAT)	ukončená

RUX – ruxolitínib, BAT – najlepšia dostupná liečba

Zdroj: [36, 37, 38]

DR v žiadosti dodal dôkaz o klinickom prínose RUX z Európskej observačnej štúdie fázy 4 v populácii dospelých pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na HU. Výsledky tejto observačnej štúdie sme do hodnotenia nezahrnuli kvôli štúdiám s vyššou úrovňou dôkazu (RCTs).

4.2.1. Základná charakteristika štúdií

Štúdie RESPONSE a RESPONSE-2 [4, 39, 40]

Štúdie RESPONSE a RESPONSE-2 boli multicentrické, randomizované, otvorené klinické štúdie fázy 3, s cieľom preukázať účinnosť a bezpečnosť liečby RUX v porovnaní s BAT u pacientov s PV s rezistenciou alebo intoleranciou na liečbu HU podľa ELN. V intervenčných ramenách bol podávaný RUX v počiatočnej dávke 10 mg 2x denne (s možnou individuálnou úpravou podľa znášanlivosti a účinnosti na maximálnu dávku 25 mg 2x denne). V štúdií RESPONSE bol primárnym koncovým ukazovateľom podiel pacientov, ktorí mali kontrolu hematokritu a zároveň zníženie objemu sleziny o 35 % alebo viac oproti východiskovej hodnote v 32. týždni. V štúdií RESPONSE-2 primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli kontrolu hematokritu v 28. týždni.

Do štúdií bol zaradený rôzny počet pacientov (viď Tabuľka 4). Kľúčovým rozdielom medzi štúdiami bola prítomnosť hmatateľnej splenomegálie a potreba flebotómie v populácii pacientov štúdie RESPONSE. Naopak, do štúdie RESPONSE-2 mohli byť zaradení len pacienti bez hmatateľnej splenomegálie. Rameno komparátora bolo v oboch štúdiách BAT, avšak s mierne odlišným zložením (viď Tabuľka 5).

V štúdií RESPONSE mohli pacienti zaradení do ramena BAT prejsť (z angl. cross-over) do ramena s RUX v 32. týždni vtedy, ak nespĺnili primárny koncový ukazovateľ. Na preradenie mali nárok aj pacienti, ktorí v 32. týždni splnili primárny cieľ, ale neskôr splnili jedno alebo obe nasledujúce kritériá progresie: 1) indikovanie flebotómie, 2) progresia splenomegálie definovaná ako zmenšenie objemu sleziny o < 35 % oproti východiskovej hodnote a súčasne ≥ 25 % zväčšenie objemu sleziny v porovnaní s najlepšie zdokumentovanou odpoveďou pacienta. Medián času cross-overu do ramena RUX z ramena BAT bol v štúdií RESPONSE 34,7 týždňov (95 % interval spoľahlivosti (CI) = 33,9 – 35,3). V období medzi 32. a 80. týždňom prešlo z ramena BAT na liečbu RUX 85,7 % pacientov a po 80. týždni už žiaden pacient v ramene BAT v liečbe nepokračoval. V čase posledného dátumu zberu údajov (angl. data cut-off, DCO) po minimálne 4,9 rokoch sledovania pokračovalo na liečbe RUX 66 % (72/110) pacientov primárne randomizovaných na túto liečbu a 65 % (64/98) pacientov, ktorí na RUX prešli v rámci cross-overu z ramena BAT [4, 43].

V štúdií RESPONSE-2 mohli pacienti v ramene BAT prejsť na liečbu s RUX po 28. týždni v prípade, ak nespĺnili primárny koncový ukazovateľ (kontrola hematokritu), hodnoty hematokritu boli vyššie ako 45 %, bola potrebná flebotómia na kontrolu hematokritu alebo ak liečba BAT musela byť prerušená z bezpečnostných dôvodov. Medzi 28. a 80. týždňom prešlo 58 (77 %) zo 75 pacientov v ramene s BAT na RUX. Žiadny pacient nepokračoval v BAT po 80. týždni podľa protokolu. 97 pacientov dostávalo RUX do 260. týždňa, vrátane 59 (80 %) zo 74 pacientov v ramene s RUX a 38 (66 %) z 58 pacientov, ktorí prešli z BAT na RUX [4].

Sponzormi štúdie RESPONSE boli spoločnosti Incyte Corporation a Novartis Pharmaceuticals a štúdie RESPONSE-2 Novartis Pharmaceuticals.

Štúdiá MAJIC-PV [4, 41]

Štúdiá MAJIC-PV bola multicentrická, randomizovaná, otvorená, klinická štúdiá fázy 2, s cieľom preukázať dlhodobú účinnosť a bezpečnosť liečby RUX v porovnaní s BAT u 180 vysokorizikových pacientov s PV s rezistenciou a/alebo intoleranciou na liečbu HU. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti s hmatateľnou splenomegáliou alebo bez nej. Pacienti v ramene RUX dostávali 10 mg RUX 2x denne (s možnou úpravou dávky na maximálne 25 mg 2x denne), podobne ako v štúdiách RESPONSE/RESPONSE-2, a v ramene komparátora BAT boli rozdelení medzi liečbu s HU, IFNα alebo ich kombináciu (viď Tabuľka 5). Primárnym ukazovateľom štúdie bola kompletná odpoveď (angl. complete response) podľa ELN kritérií. Medzi sekundárne ukazovatele patrili aj prežívanie bez progresie a celkové prežívanie.

V protokole MAJIC-PV nebol vopred plánovaný prechod z BAT na RUX. Zmena terapie z BAT na RUX však sa počas štúdie povolila. Malý počet pacientov (n = 10) v ramene BAT dostal liečbu RUX (po 192 – 1452 dňoch od randomizácie). Pacienti boli analyzovaní na základe modifikovanej populácie s úmyslom liečiť (angl. modified intention-to-treat, mITT) - všetci pacienti, ktorí začali liečbu do jedného roka od randomizácie s dostupnou odpoveďou aspoň v jednom ukazovateli.

Sponzorom štúdie MAJIC-PV bola University of Birmingham. Publikácia štúdie MAJIC-PV Harrison et al. (2023) [41] obsahuje aj deklaráciu konfliktu záujmu autorov na strane 3545.

Tabuľka 5: Porovnanie zastúpenia BAT v ramene komparátora v jednotlivých štúdiách

RESPONSE	RESPONSE-2	MAJIC-PV
HU (58,9 %)	HU (50,7 %)	HU (32 %)
IFNα / PEG-IFNα (11,6 %)	IFNα / PEG-IFNα (12,0 %)	IFNα (15 %)
ANA (7,1 %)	PB (6,7 %)	HU + IFNα (12 %)
Imunomodulátory (4,5 %)	LEN (1,4 %)	HU + ANA (10 %)
PB (1,8 %)	Aktívne pozorovanie (29,4 %)	Iné (30 %)
Aktívne pozorovanie (15,2 %)		

LEN – lenalidomid

Zdroj: [39, 40, 41]

4.2.2. Hodnotené ukazovatele

Mortalita [42, 43]

OS (z angl. overall survival) bolo celkové prežívanie pacientov, vo všetkých štúdiách definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. V RESPONSE bolo OS exploratívnym ukazovateľom, v RESPONSE-2 a MAJIC-PV bolo OS sekundárnym ukazovateľom.

Morbidita [4, 42]

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od randomizácie po progresiu ochorenia do myelofibrózy (MF), myelodysplastického syndrómu (MDS) alebo do akútnej myeloidnej leukémie (AML) alebo smrť z akéhokoľvek dôvodu. PFS bolo sledované iba v štúdií MAJIC-PV ako sekundárny ukazovateľ.

PR (z angl. primary response; primárna odpoveď) bola sledovaná iba v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 ako primárny ukazovateľ.

V štúdií RESPONSE sa jednalo o kompozitný ukazovateľ účinnosti, ktorý bol definovaný ako percentuálny podiel pacientov, ktorí splnili obe kritériá:

- hematokrit pod 45 %, t.j. podiel pacientov, ktorí v 32. týždni sledovania dosiahli absenciu potreby flebotómie (do 8. týždňa povolená 1 post-randomizačná flebotómia, v období od 8. do 32. týždňa žiadna flebotómia); flebotómia bola indikovaná na základe hodnoty hematokritu ($> 45\%$, t.j. ≥ 3 percentuálne body viac ako východisková hodnota alebo $> 48\%$, vždy podľa nižšej dosiahnutej hodnoty), a zároveň
- zmenšený objem sleziny $\geq 35\%$ (hodnotené vyšetrením magnetickou rezonanciou; MRI) v porovnaní s jej veľkosťou pri zaradení do štúdie.

V štúdií RESPONSE-2 bola PR definovaná ako percentuálny podiel pacientov, u ktorých bolo pozorované:

- dosiahnutie kontroly hematokritu v 28. týždni, definovanú ako absencia indikácie flebotómie od 8. po 28. týždeň a s nie viac ako jedna flebotómiou od času randomizácie do 8. týždňa. Flebotómia bola indikovaná na základe hodnoty hematokritu ($> 45\%$, t.j. ≥ 3 percentuálne body viac ako východisková hodnota alebo $> 48\%$, vždy podľa nižšej dosiahnutej hodnoty).

CR (z angl. complete response; kompletná odpoveď/vo FER udávaná ako kompletná remisia) definovaná ako miera kompletných remisí v priebehu 12 mesiacov, hodnotená podľa kritérií ELN (pretrvávajúca remisia v krvnom obraze (hematokrit $< 45\%$ bez potreby flebotómie počas 3 mesiacov, počet leukocytov $\leq 10 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\leq 400 \times 10^9/l$) a normálna veľkosť sleziny).

Kvalita života [4, 42]

EORTC QLQ-C30 (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 na zhodnotenie kvality života (z angl. Health-related quality of life; HRQoL) u pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. 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. HRQoL bola hodnotená týmto dotazníkom v štúdií RESPONSE.

MPN SAF TSS (z angl. Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) je hodnotiaci dotazník špecializovaný na symptómy myeloproliferatívnych neoplázií. Obsahuje 9 otázok s najčastejšími symptómami uvádzanými pacientmi a jednou otázkou zo „stručného inventára únavy“ (z angl. Brief Fatigue Inventory; BFI). Pacienti ich hodnotia číslom od 1 (absentuje) do 10 (najvyššia možná intenzita). HRQoL bola týmto dotazníkom hodnotená u pacientov v štúdiách RESPONSE-2 a MAJIC-PV.

4.2.3. Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [36, 37, 38, 42]

Do štúdií RESPONSE a RESPONSE-2 boli zaradení dospelí pacienti, s definovanou PV podľa kritérií WHO z 2008, minimálne 24 týždňov pred randomizáciou. Pacienti museli byť rezistentní alebo intolerantní na HU, vyžadovali flebotómiu a museli mať výkonnostný status Východnej kooperatívne onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 0-2. Do štúdie RESPONSE boli na rozdiel do štúdie RESPONSE-2 zaradení pacienti s potvrdenou splenomegáliou (a objemom $\geq 450 \text{ cm}^3$, potvrdeným s MRI alebo počítačovou tomografiou (CT)).

Do štúdie MAJIC-PV boli zaradení dospelí pacienti s intoleranciou/rezistenciou na HU, s ECOG 0-2 a s potvrdenou diagnózou vysokorizikovej PV, definovanej ako prítomnosť ktorejkoľvek z nasledujúcich podmienok:

- Vek > 60 rokov,
- V minulosti zdokumentovaná trombóza (vrátane prechodného ischemického záchvatu (TIA)),
- Erytromelalgia alebo migréna (závažná, opakujúca sa, vyžadujúca lieky a pociťovaná ako sekundárna k MPN) buď po diagnóze PV alebo do 10 rokov pred diagnózou PV, pričom sa považuje za súvisiacu s ochorením PV,
- Signifikantná splenomegália (t.j. > 5 cm pod rebrovým okrajom pri palpácii) alebo symptomatická (infarkty sleziny alebo vyžadujúca analgetiká),
- Trombocyty > $1000 \times 10^9/\text{l}$ (v ktoromkoľvek bode počas ochorenia pacienta),
- Diabetes alebo hypertenzia vyžadujúce farmakologickú liečbu počas > 6 mesiacov.

Do štúdií neboli zaradené tehotné alebo dojčiace ženy, pacienti s predošlým užívaním JAK2 inhibítorov, pacienti so významnými prejavmi bakteriálnej, virálnej, parazitckej, fungálnej infekcie vyžadujúce liečbu.

Opis populácie zo štúdií [4, 44, 41]

Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 boli v oboch ramenách relatívne porovnateľné, s výnimkou veku pacientov v ramene BAT, kedy v štúdií RESPONSE dosiahol medián veku 60 rokov a v štúdií RESPONSE-2 67 rokov. Percentuálny podiel mužov bol v štúdií RESPONSE 60 % v ramene RUX a 80 % v ramene BAT, a v štúdií RESPONSE-2 bol 53 % v ramene RUX a 63 % v ramene BAT. Medián času od diagnózy PV dosiahol v štúdií RESPONSE 8,2 rokov v ramene RUX a 9,3 rokov v ramene BAT; v štúdií RESPONSE-2 dosiahol 6,5 rokov (RUX) a 6,7 rokov (BAT). V štúdií RESPONSE mali pacienti v ramene RUX hlásenú dlhšiu predchádzajúcu liečbu s HU v porovnaní s pacientmi v ramene s BAT (medián 163 týždňov v ramene RUX oproti 146 týždňom v ramene BAT) a tiež vyššiu frekvenciu melanómov a prekancerózných kožných stavov (11 % v ramene RUX oproti 6 % v ramene BAT). Podiely pacientov s intoleranciou alebo rezistenciou na HU boli v rámci štúdií medzi ramenami vyvážené. V štúdií RESPONSE absolvovali pacienti v oboch ramenách v priemere 2 flebotómie v čase menej ako 24 týždňov pred randomizáciou, v štúdií RESPONSE-2 absolvovalo 2 a viac flebotómií v rovnakom čase 76-78 % pacientov v oboch ramenách.

Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdií MAJIC-PV boli v oboch ramenách vyvážené. Medián veku pacientov bol 67 rokov v ramene RUX a 66 rokov v ramene BAT, podiel mužov bol 60 % (RUX) a 56 % (BAT). Medián času od diagnózy PV dosiahol 7,5 roka (RUX) a 8 rokov (BAT) a podiel pacientov rezistentných na HU bol 33 % pacientov (RUX) a 26 % (BAT). Počet pacientov intolerantných na HU bol v štúdií MAJIC-PV porovnateľný. Do štúdie MAJIC-PV boli zaradení pacienti s aj bez splenomegálie.

4.2.4. Čas analýzy dát

V prípade štúdie RESPONSE boli publikované výsledky primárnej analýzy po dosiahnutí 48 týždňov u všetkých pacientov na liečbe (medián sledovania v ramene RUX – 81 týždňov a v ramene BAT 34 týždňov) [39]. Nasledujúce výsledky boli publikované po dosiahnutí 80 týždňov u všetkých pacientov na liečbe (medián sledovania v ramene RUX – 111 týždňov a v ramene BAT – 34 týždňov) [45]. Najnovšie publikované výsledky pochádzajú po dosiahnutí 256 týždňov (4,9 roka) na liečbe u všetkých pacientov (alebo do toho času liečbu ukončili), ktoré reportujeme nižšie [43].

Primárna analýza výsledkov štúdie RESPONSE-2 bola publikovaná s relatívne krátkym (bližšie nešpecifikovaným) mediánom sledovania [44]. V najnovších publikovaných výsledkoch štúdie RESPONSE-2 medián sledovania dosiahol 3,4 roka [40].

Výsledky štúdie MAJIC-PV boli naposledy publikované v DCO 04/2022, kedy pacienti dosiahli 5-ročné prežívanie (medián dĺžky sledovania dosiahol 4,8 roka) [41]. Tieto výsledky reportujeme nižšie.

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1. Mortalita (D0001)

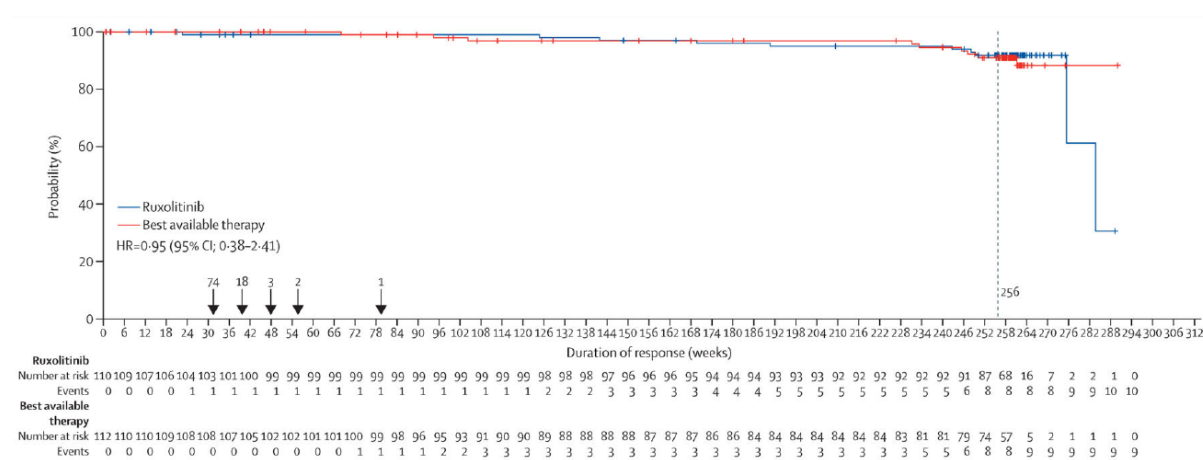
Celkové prežívanie (OS)

V štúdiu RESPONSE bola v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat; ITT) 4,9-ročná miera OS 91,9 % (95 % CI 84,4 – 95,9) v ramene RUX a 91,0 % (95% CI 82,8 – 95,4) v ramene BAT. Počet dosiahnutých udalostí bol 10 v ramene RUX a 9 v ramene BAT. Pomer rizík (z angl. hazard ratio; HR) bol pri najnovšom DCO 0,95 (95% CI 0,38 – 2,41), rozdiel medzi ramenami nebol štatisticky významný (viď Obrázok 2) [43].

V štúdiu RESPONSE-2 bola v ITT populácii pacientov 5-ročná miera prežívania (medián sledovania 3,4 roka) 96 % (95 % CI 87 – 99) v ramene RUX a 91 % (95 % CI 80 – 96) v ramene BAT. Počet dosiahnutých udalostí bol 3 v ramene RUX a 6 v ramene BAT. Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom ramene (viď Obrázok 3) [40].

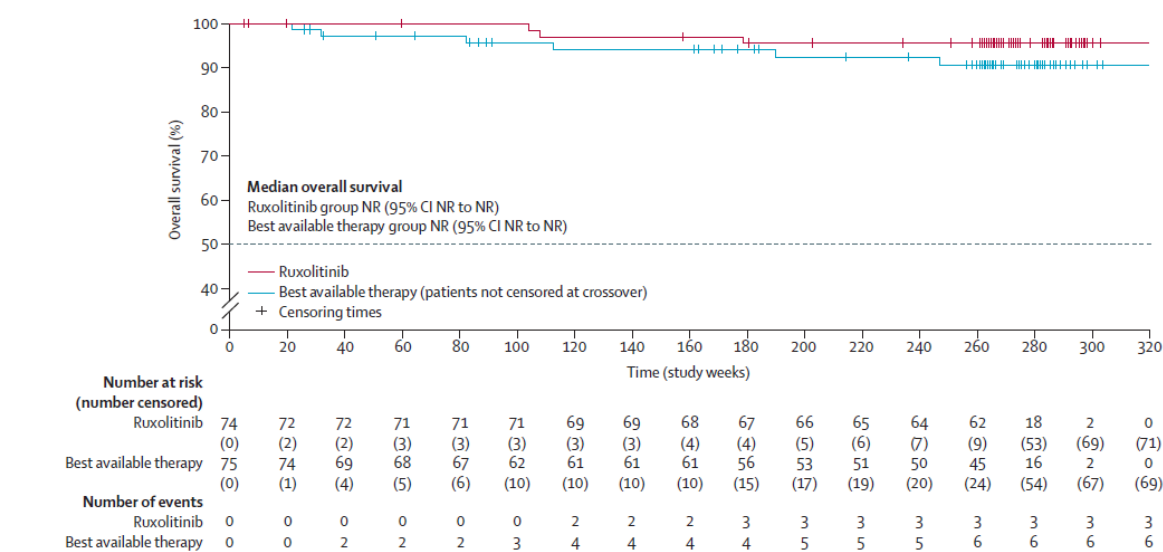
V štúdiu MAJIC-PV bolo zaznamenané v mITT populácii pacientov OS v ramene RUX v porovnaní s ramenom BAT s HR = 0,73; (95% CI 0,36 – 1,50), rozdiel medzi ramenami nebol štatisticky nevýznamný (viď Obrázok 4). Medián sledovania bol 4,8 roka. Počet dosiahnutých udalostí bol 15 v ramene RUX a 17 v ramene BAT. Po 3-ročnom sledovaní OS bolo v ramene RUX nažive 88 % (95 % CI 79 – 93) a v ramene BAT 87 % pacientov (95 % CI 77 – 93) [41].

Obrázok 2: Ukazovateľ OS v populácii ITT štúdie RESPONSE



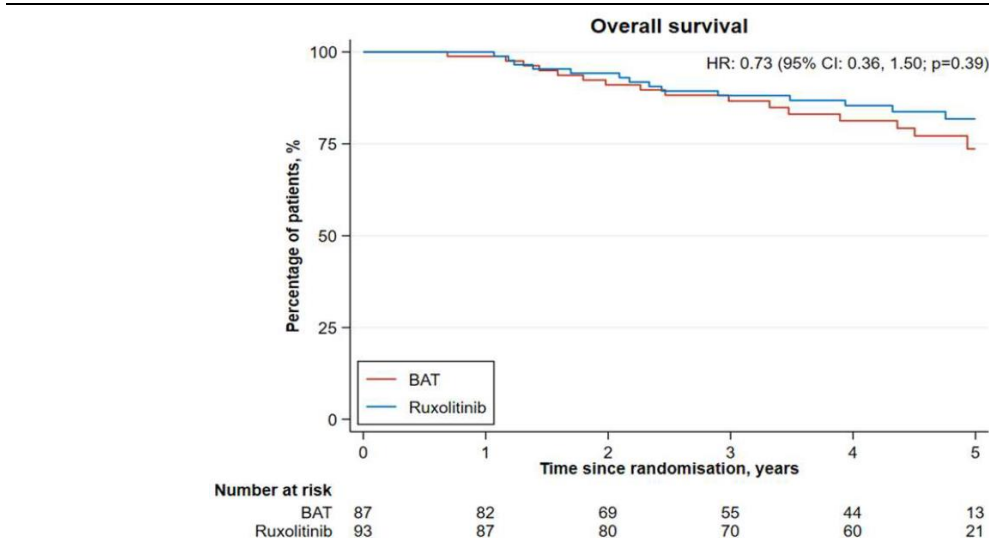
Zdroj: [43]

Obrázok 3: Ukazovateľ OS v populácii ITT štúdie RESPONSE-2



Zdroj: [40]

Obrázok 4: Ukazovateľ OS v populácii mITT štúdie MAJIC-PV



Zdroj: [46]

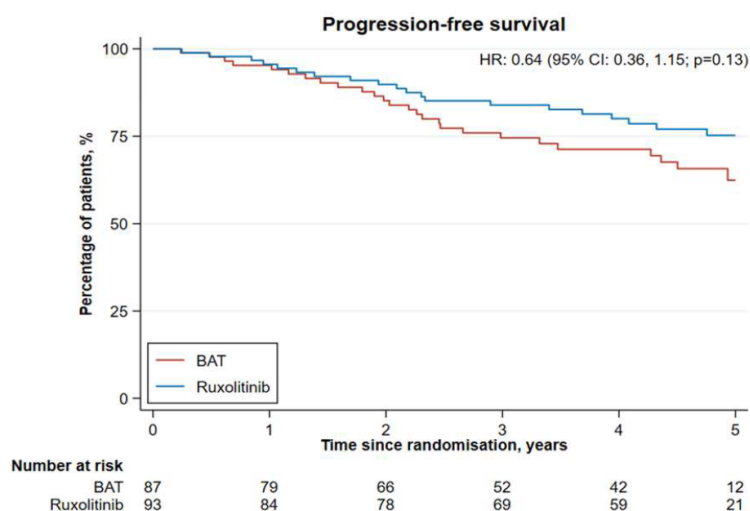
4.3.2. Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS)

Ukazovateľ PFS v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 reportovaný nebol.

V štúdiu MAJIC-PV bol v mITT populácii pacientov pri mediáne sledovania 4,8 roka PFS HR = 0,64 (95 % CI 0,36 – 1,15), rozdiel bol štatisticky nevýznamný. Po 3-ročnom sledovaní bolo bez progresie 84 % pacientov (95 % CI 74 - 90) na liečbe RUX v porovnaní so 75 % (95 % CI 63 – 83) na liečbe BAT [41] (Obrázok 5).

Obrázok 5: Ukazovateľ PFS v štúdií MAJIC-PV



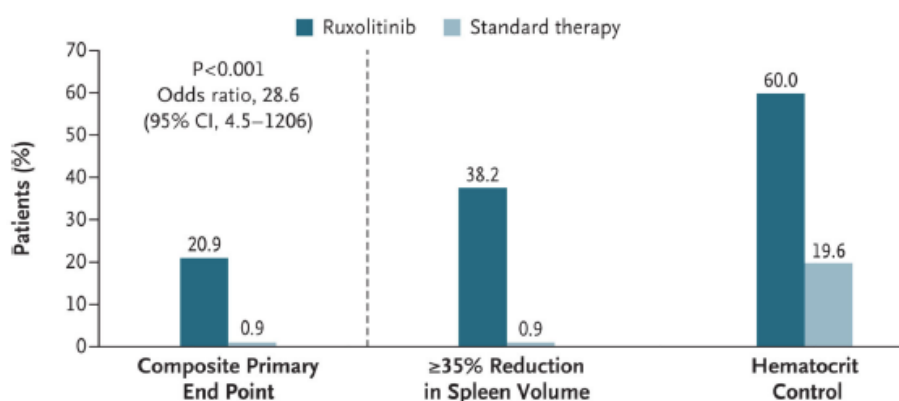
Zdroj: [46]

Primárna odpoveď (PR)

V štúdií RESPONSE, kde bol sledovaný podiel pacientov s PR medzi 8. a 32. týždňom, bolo zaznamenané dosiahnutie primárneho kompozitného ukazovateľa v 32. týždni u 21 % pacientov v ramene RUX a 1 % v ramene BAT. V čase primárnej analýzy v 32. týždni dosiahlo kontrolu hematokritu 60 % pacientov v ramene RUX a 19 % pacientov v ramene BAT a odpoveď sleziny 40 % v ramene RUX a 1 % v ramene BAT. Medián primárnej odpovede nebol dosiahnutý v čase ukončenia štúdie [4, 39] (Obrázok 6).

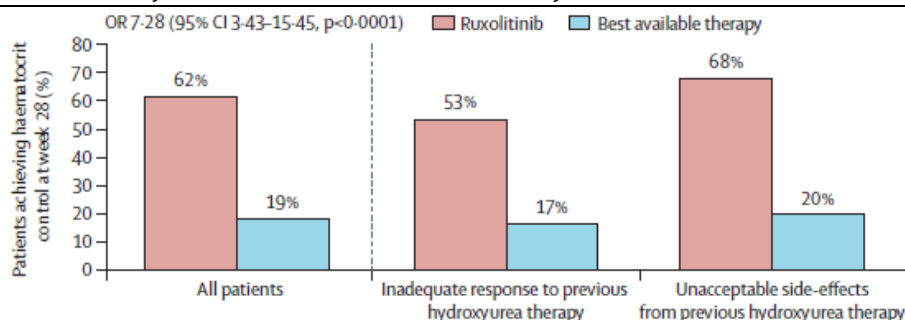
V štúdií RESPONSE-2, kde bola sledovaná PR medzi 8. týždňom a 28. týždňom, bolo pozorované v 28. týždni, udržanie kontroly hematokritu u 62 % pacientov v ramene RUX v porovnaní s 19 % pacientov v ramene BAT, s pomerom šancí (z angl. odds ratio; OR) = 7,28 (95 % CI 3,43 – 15,45; $p < 0,0001$), rozdiel bol štatisticky významný. V oboch ramenách dosiahli mierne lepšie odpovede pacienti, ktorí predchádzajúcu liečbu HU netolerovali oproti pacientom s rezistenciou na HU [4, 44] (Obrázok 7).

Obrázok 6: Ukazovateľ PR v štúdií RESPONSE v 32. týždni



Zdroj: [39]

Obrázok 7: Ukazovateľ kontroly hematokritu v štúdiu RESPONSE-2 v 28. týždni



Zdroj: [44]

Kompletná odpoveď (CR)

V priebehu prvých 12 mesiacov liečby (pri odčítaní dát v 54. týždni) dosiahlo CR viac pacientov v ramene RUX 43 % pacientov v porovnaní s 26 % pacientmi v ramene BAT. Pri stratifikácii podľa pohlavia bol OR = 2,12 (90 % CI, 1,25 - 3,60; p = 0,02), rozdiel bol štatisticky významný [4, 41].

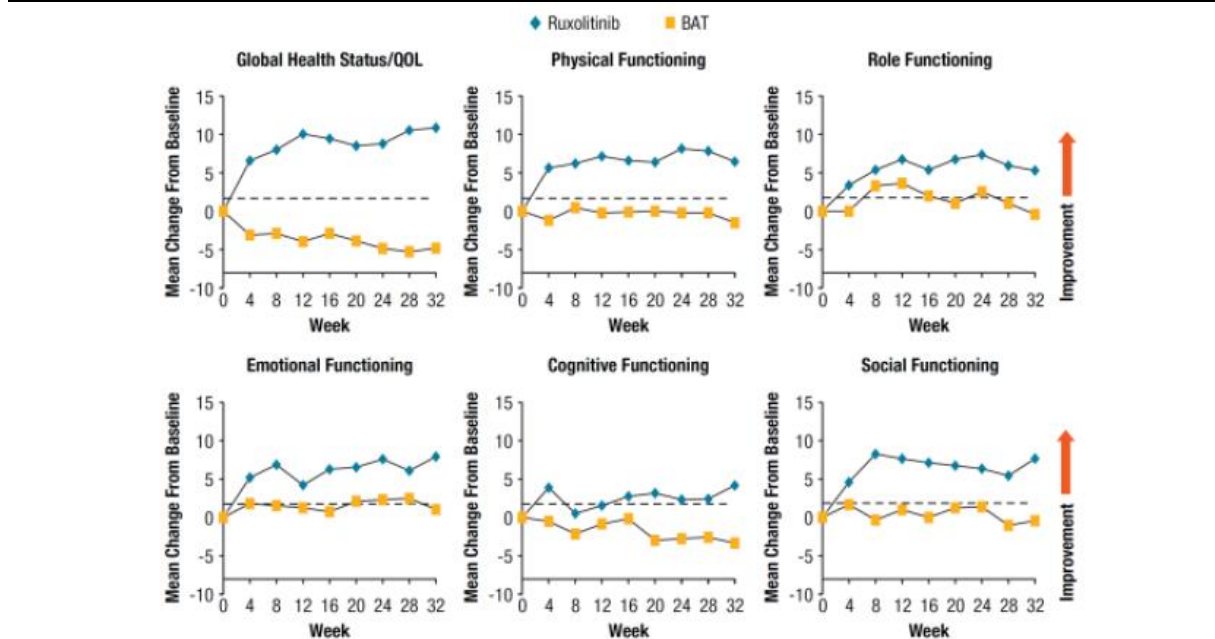
4.3.3. Kvalita života (D0012, D0013)

V štúdiu RESPONSE sa na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 po odčítaní dát v 32. týždni v ramene RUX významne zlepšil celkový zdravotný stav v porovnaní s ramenom BAT (priemerná zmena +10,86). Pozitívne zmeny boli zaznamenané aj vo všetkých 5 funkčných oblastiach (rozsah priemernej zmeny +4,17 až +17,78). Pacienti randomizovaní do ramena BAT vykazovali minimálne zmeny vo všetkých oblastiach fungovania (rozsah priemernej zmeny -4,82 až +1,04) [4] (Obrázok 8).

V štúdiu RESPONSE-2 boli reportované výsledky kvality života prostredníctvom dotazníka MPN SAF TSS. Medián percentuálnej zmeny od základnej hodnoty (na ktorej negatívne skóre naznačuje zlepšenie) bol v 28. týždni - 45,3 % u pacientov v skupine s RUX (medzikvartilový rozsah (z angl. interquartile range; IQR) = -82,6 – -8,0) a 2,4 % u pacientov s BAT (IQR = -55,8 – 54,6) [44] (Obrázok 9).

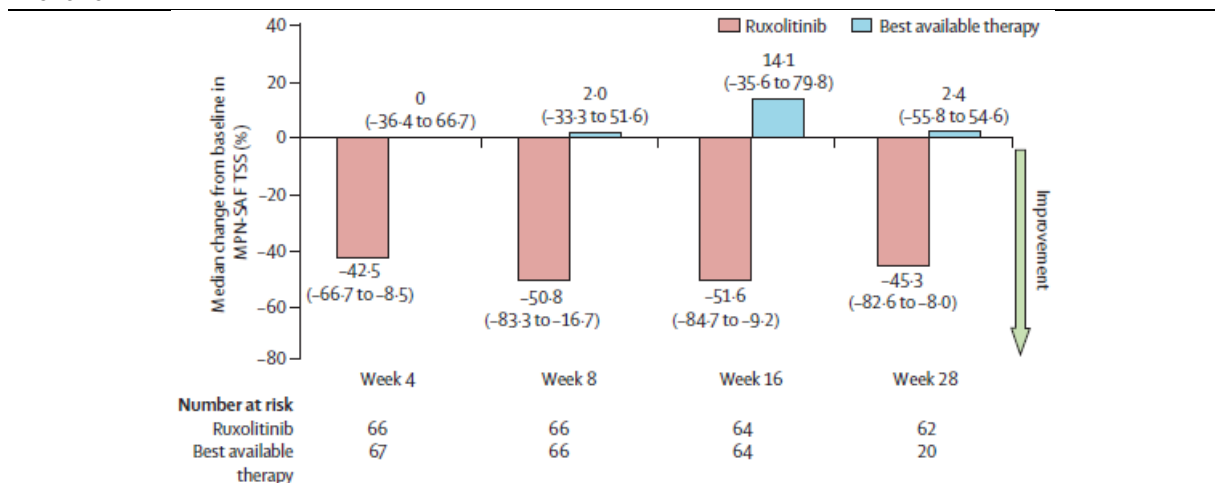
Dotazník MPN SAF TSS vyplnilo v štúdiu MAJIC-PV na začiatku celkovo 147 pacientov (76 v ramene RUX a 71 v ramene BAT). Základné hodnoty symptómov boli medzi ramenami podobné. Po uplynutí 60 mesiacov ho vyplnilo 39 pacientov. Zlepšenie celkového skóre symptómov pre pacientov na liečbe RUX trvalo v priemere 52 mesiacov, pričom pacientom na BAT sa skóre oproti základnej hodnote zhoršovalo až do bodu 56 mesiacov, kedy nastalo mierne zlepšenie [41] (Obrázok 10).

Obrázok 8: Hodnotenie kvality života v štúdií RESPONSE pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30



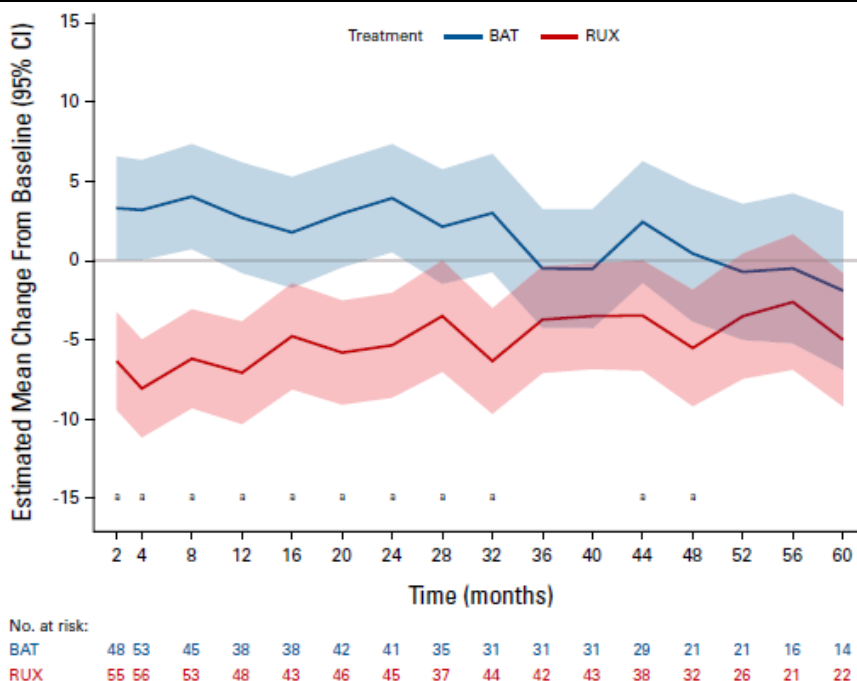
Zdroj: [39]

Obrázok 9: Medián percentuálnej zmeny kvality života od základnej hodnoty pri analýze dotazníkom MPN SAF TSS v štúdií RESPONSE-2



Zdroj: [44]

Obrázok 10: Výsledky kvality života (zmeny symptómov) podľa dotazníka MPN SAF TSS v štúdiu MAJIC-PV



*a - signifikantný rozdiel medzi oboma ramenami v štúdiu; vytieňované oblasti okolo kriviek indikujú hodnoty v rozsahu 95 % CI

Zdroj: [41]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť RUX bola voči BAT porovnávaná a hodnotená na základe klinických štúdií RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 0. Ukazovatele bezpečnosti boli v štúdiu RESPONSE a RESPONSE-2 prepočítané na mieru na 100 pacientorokov (z angl. rate per 100 patient-years; pacientorok – násobok počtu pacientov s počtom rokov, počas ktorých sa štúdie zúčastňovali).

Hodnotené ukazovatele

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

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).
- Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

Závažné nežiaduce udalosti boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; novoobjavená primárna rakovina; alebo iná udalosť, uvážená za klinicky signifikantnú.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol reportovaný iba v štúdiu RESPONSE a to v malej miere. Najväčšie rozdiely boli pri AE ako napr. subdurálny hematóm, pľúcna embólia, dna, cievna trombóza, akútny infarkt myokardu a gastroenteritída (všetky v pomere 0 prípadov/100 pacientorokov v ramene RUX a 1,4 prípadov/100 pacientorokov v ramene BAT) a skvamocelulárny karcinóm, rektálne krvácanie, bolesť na hrudi, metastatický skvamocelulárny

karcinóm a dehydratácia (v 0,5 – 0,9 prípadoch/100 pacientorokov v ramene RUX a 0 prípadoch/100 pacientorokov v ramene BAT) [43].

Výskyt nežiadúcich udalostí 3., 4. bol reportovaný vo všetkých štúdiách (v RESPONSE a RESPONSE-2 reportované ako počet AE/100 pacientorokov), výskyt AE 5. stupňa len v štúdii MAJIC-PV.

Najčastejšie reportované AE v štúdii RESPONSE boli– pruritus (0,5 prípadov v ramene RUX; 5,4 prípadov v ramene BAT), hnačka (0,2 prípadov v ramene RUX; 1,4 prípadov v ramene BAT), bolesť hlavy (0,5 prípadov v ramene RUX; 1,4 prípadov v ramene BAT), atalgia (0,2 prípadov v ramene RUX; 1,4 prípadov v ramene BAT), únava (0,2 prípadov v ramene RUX; 4,1 prípadov v ramene BAT), periférna neuropatia (0 prípadov v ramene RUX; 1,4 prípadov v ramene BAT), hyperurikémia (0,2 prípadov v ramene RUX; 2,7 prípadov v ramene BAT), dna (0 prípadov v ramene RUX; 2,7 prípadov v ramene BAT) a relatívne porovnateľný počet AE vo forme infekcií (3,5 prípadov v ramene RUX; 4,1 prípadov v ramene BAT). Počas liečby bolo zaznamenaných 6 úmrtí (RUX = 2, BAT = 0, cross-over = 4), z ktorých 1 prípad súvisel s liečbou RUX [43].

V štúdii RESPONSE-2 sa AE 3. stupňa vyskytol v 12,9 prípadoch v ramene RUX a 35,6 prípadoch v ramene BAT; AE 4. stupňa v 2,1 prípadoch v ramene RUX a 5,6 prípadoch v ramene BAT. Najčastejšie AE 3. stupňa boli infekcie (2,1 prípadov v ramene RUX; 1,9 prípadov v ramene BAT), hypertenzia (2,4 prípadov v ramene RUX; 5,6 prípadov v ramene BAT), trombocytopénia (0,3 v ramene RUX; 3,7 v ramene BAT) a malígny tumor (1,5 v ramene RUX; 3,7 v ramene BAT). Najčastejšie AE 4. stupňa boli infekcie (0 prípadov v ramene RUX; 1,9 prípadov v ramene BAT), malígne tumory (0,6 prípadov v ramene RUX; 1,9 prípadov v ramene BAT), trombocytopénia (0 prípadov v ramene RUX; 1,9 prípadov v ramene BAT) a sepsa/septický šok (0 prípadov v ramene RUX; 1,9 prípadov v ramene BAT). Počas liečby bolo zaznamenaných 5 úmrtí (RUX = 1, BAT = 1, cross-over = 3), z ktorých ani jedno nesúviselo s liečbou [40].

V štúdii MAJIC-PV došlo k AE 5. stupňa (smrť) iba v ramene BAT a to u 3 pacientov. Najčastejšie reportované AE 4. stupňa boli gastrointestinálne problémy (0 pacientov v ramene RUX; 3 pacienti v ramene BAT), infekcie (2 pacienti v ramene RUX; 4 pacienti v ramene BAT), znížený počet trombocytov (1 pacient v ramene RUX; 0 pacientov v ramene BAT), ochorenia nervového systému (0 pacientov v ramene RUX; 1 pacient v ramene BAT), psychiatrické problémy (2 pacienti v ramene RUX; 0 pacientov v ramene BAT) a respiračné/hrudné/mediastinálne ochorenia (1 pacient v ramene RUX; 2 pacienti v ramene BAT) [46].

Údaje počte pacientov, ktorí ukončili liečbu boli dostupné iba pre štúdie RESPONSE a MAJIC-PV. V štúdii RESPONSE ukončilo liečbu 38 pacientov v ramene RUX (najčastejšie z dôvodu AE (16) a progresie ochorenia (12)) a 111 pacientov v ramene BAT (najčastejšie z dôvodu nedostatku liečebnej odpovede (100) [47]. V štúdii MAJIC-PV došlo k ukončeniu liečby v 30 prípadoch v ramene RUX (najčastejšie z dôvodu progresie (7) a dôvodov označených ako „iné“ (10)) a 23 pacientov v ramene BAT (najčastejšie z dôvodu progresie ochorenia (9) a dôvodov označených ako „iné“ (5)) [46].

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

Pred začatím liečby Jakavi sa musí vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek. Pokým nie sú dávky Jakavi stabilizované, je potrebné každé 2 – 4 týždne monitorovať a kompletne vyšetriť krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, a následne podľa klinickej indikácie. Liečba sa musí prerušiť pri počte trombocytov nižšom ako 50 000/mm³ alebo pri absolútnom počte neutrofilov nižšom ako 500/mm³. Liečba pri PV sa má prerušiť aj vtedy, ak sú hodnoty hemoglobínu nižšie ako 80 g/l. Po obnovení hodnôt krvného obrazu nad tieto hodnoty možno pokračovať v dávkovaní 5 mg dvakrát denne a postupne ho zvyšovať na základe podrobného monitorovania kompletného krvného obrazu vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek [25].

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1. Validita klinických dát

Pri posudzovaní internej a externej validity sa NIHO opieral o hodnotenie externej hodnotiacej skupiny (z angl. External Assessment Group; EAG) pre anglickú agentúru NICE v rovnakej indikácii ako je požadovaná na Slovensku.

Interná validita

Klinické štúdie RESPONSE a RESPONSE-2

RCTs RESPONSE a RESPONSE-2 považujeme za vhodné pre analýzu prínosu RUX v porovnaní s komparátorom BAT. Za najväčšie limitácie považujeme nezrelosť dát, otvorený dizajn štúdií a možnosť prechodu pacientov z ramena BAT na RUX.

Podľa vyjadrenia EAG nebol v štúdií vysvetlený proces alokácie liečby pacientom a tiež nie je možné potvrdiť jeho správnosť prostredníctvom dostupných publikácií [48, s. 357]. Proces randomizácie hodnotí ako nízkorizikový, s nízkou mierou skreslenia. Štúdie boli dizajnované ako otvorené štúdie, čo môže ovplyvňovať viacero faktorov, napr. subjektívne hodnotenie symptómov u pacientov v jednotlivých ramenách. Zaznamenávanie ukazovateľov a ich vyhodnocovanie mohlo byť ovplyvnené buď pacientom alebo hodnotiteľom, keďže poznali používanú liečbu [48, s. 270].

Limitáciou štúdií RESPONSE je prítomnosť HU v ramene BAT v relatívne vysokej miere, aj napriek tomu, že boli štúdie indikované pre populáciu pacientov intolerantných alebo rezistentných na HU. Avšak, podľa publikácie Vannucchi et al. (2015), v klinickej praxi bez schválených alternatív, lekári často predpisujú HU aj pacientom s rezistenciou na HU, pokiaľ evidujú aspoň nejaký benefit z liečby [39].

Možnosť prechodu z ramena BAT do ramena RUX bola povolená relatívne skoro, čo mohlo ovplyvniť výsledky dlhodobého sledovania. Limitácie cross-overu konštatuje v žiadosti pre NICE aj DR, ktorý sa vyjadril, že prispôbenie výsledkov ku cross-overu nebolo možné, z dôvodu nízkeho počtu úmrtí v štúdiách [27, s. 10]. EAG konštatuje, že komparatívny dôkaz RUX voči BAT je limitovaný prevažne na obdobie do 28., resp. 32. týždňa [48, s. 271]. Komisia NICE dospela k záveru, že údaje o OS zo štúdií neboli vhodné na rozhodovanie, nakoľko výsledky boli ovplyvnené cross-overom [27, s. 11].

Klinická štúdia MAJIC-PV

Pre klinickú štúdiu MAJIC-PV platí rovnako vysoké riziko skreslenia z dôvodu jej otvoreného dizajnu, ako pri hore uvedených štúdiách RESPONSE.

V štúdií MAJIC-PV nebol reportované výsledky pre populáciu ITT, ale mITT (rozdiel medzi nimi bol 10 pacientov), čo je v rozpore so štandardnou praxou reportovania klinických výsledkov. Navyše je prítomné potenciálne riziko spôsobené absenciou možnosti cross-overu pred začiatkom štúdie a nevyvážením populácie v jednotlivých ramenách v niektorých faktoroch, napr. o 16 % viac pacientov s predchádzajúcou trombózou v ramene BAT oproti ramenu RUX. Neistotu štúdie vytvára aj fakt, že nie všetci pacienti splnili inklúzne kritérium štúdie, keďže sa jej zúčastnili aj pacienti bez splenomegálie. Komisia NICE a EAG vyhodnotili, že MAJIC-PV je najlepším zdrojom údajov OS, nakoľko výsledky OS boli skreslené menej ako v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 [27, s. 11].

Nadalej však považujeme výsledky OS a PFS za veľmi nezrelé, keďže počet dosiahnutých udalostí bol príliš nízky (15 a 17 udalostí v OS; 20 a 26 udalostí v PFS). EAG vyzdvihol viacero ďalších limitácií štúdie MAJIC-PV, predovšetkým nízku transparentnosť ohľadne času cross-overu pacientov. Cross-over bol povolený u pacientov, ktorí nedosiahli úplnú alebo čiastočnú odpoveď primárneho ukazovateľa po 1 roku. EAG preto predpokladal, že ku cross-overom došlo po 1 roku. Avšak DR v predbežnej publikácii pre NICE uvádzal aj iné dôvody pre cross-over ako nedodržanie liečebného režimu a rezistenciu/toxicitu pacientov na HU. Podľa EAG je nepravdepodobné aby sa pri týchto dôvodoch dodržala doba 1 roku pre cross-over. Ku cross-overu došlo u 10 pacientov, dvaja z nich dostali RUX do 1 roka po randomizácii. Podľa EAG nie je jasné, či by títo pacienti mali lepšiu alebo horšiu prognózu ako ostatní pacienti, a preto nie je jasné, nakoľko sú výsledky skreslené [48, s. 271]. EAG zdôraznilo neistotu nad tým, ako veľmi bola populácia v MAJIC-PV vysokoriziková, keďže charakteristikou pacientov sa podobala aj iným štúdiám, avšak s relatívne vysokou mierou mortality [27, s. 14]. Výsledky kvality života sú spojené s neistotou vzhľadom na vysokú mieru chýbajúcich odpovedí. Na začiatku sledovania vyplnilo dotazník 82 % pacientov a po 60 mesiacoch iba 22 % pacientov).

Externá validita

Klinické štúdie RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV [48]

Externú validitu štúdií nepovažujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte.

Zastúpenie používaných druhov terapií, ktoré boli súčasťou BAT v štúdiách RESPONSE/RESPONSE-2 sa v klinickej praxi, podľa NCZI, na Slovensku môže líšiť [34]. Z dostupných dát uvádzaných vo FER sa zdá, že medzi v súčasnosti využívanú BAT patria terapie použité aj v spomínaných štúdiách (HU, PEG-IFN α , ANA) [33]. Režimy PEG-IFN α a ANA, ktoré sú na Slovensku najčastejšie používané, boli súčasťou ramena komparátora v štúdii RESPONSE a MAJIC-PV. Pokračovanie v používaní HU v monoterapii po 1. línii tak, ako je reportované v spomínaných štúdiách, však nie je v súlade s klinickou praxou na Slovensku [33]. Ďalším rozdielom môže byť miera používania PEG-IFN α v štúdiách v porovnaní s klinickou praxou. V slovenskej klinickej praxi tvoril PEG-IFN α v monoterapii alebo v kombinácii s HU približne 80 % liečby, čo je výrazne viac v porovnaní so štúdiami.

V dôsledku exklúzy kritérií (najmä status ECOG 0-2) je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít a nepriaznivého výkonnostného stavu horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiách.

V štúdii MAJIC-PV boli zahrnutí iba vysoko-rizikovní pacienti, avšak vzhľadom na IO nemusia byť výsledky tejto štúdie prenositeľné na populáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Na druhej strane, evidujeme priemerný vek pri diagnostike PV na Slovensku približne 60 – 65 rokov, čo je jedným z kritérií vysokého rizika PV, a preto to nepovažujeme za limitáciu.

4.6.2. Prebiehajúce štúdie

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

4.6.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO v komparátoroch. Uvedené komparátory PEG-IFN α 2a a ANA akceptujeme ako zmiešaný komparátor BAT. Tiež došlo k úprave v ukazovateľoch bezpečnosti a frekvencia výskytu AE stupňa 1 a 2 nebola reportovaná. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov a absencia vstupov odborníka a patientskej organizácie.

4.6.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

RUX preukázal prínos v porovnaní s BAT v liečbe PV u pacientov s intoleranciou alebo rezistenciou na HU v primárnych ukazovateľoch štúdií RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV. Najrelevantnejšie výsledky štúdií nepovažuje NIHO na základe dlhodobého sledovania v kontexte ochorenia PV za dostatočne zrelé. Z reportovaných výsledkov OS, resp. PFS, konštatujeme nízky počet dosiahnutých udalostí.

Pacienti užívajúci RUX dosiahli v porovnaní s pacientmi na BAT v štúdii RESPONSE a RESPONSE-2 podobné výsledky v ukazovateli mortality. Po 5 rokoch bolo v štúdii RESPONSE nažive 91,9 % pacientov v ramene RUX a 91,0 % pacientov v ramene BAT a v štúdii RESPONSE-2 po 5 rokoch bolo nažive 96 % pacientov v ramene RUX a 91 % pacientov v ramene BAT. Výsledky OS však mohli byť podstatne ovplyvnené prechodom pacientov z ramena BAT do ramena RUX, keďže v 80. týždni v ani jednej štúdii nezostal žiaden pacient na liečbe BAT. Obe štúdie reportovali výsledky ITT populácie, ktoré nezohľadňujú prechod z ramena BAT do ramena RUX. V štúdii MAJIC-PV RUX preukázal voči BAT pri mediáne sledovania 4,8 roka štatisticky nevýznamný prínos v ukazovateli OS prostredníctvom HR = 0,73 (95 % CI 0,36 – 1,50; p = 0,39). Po 3-ročnom sledovaní bol podiel pacientov v jednotlivých ramenách porovnateľný (88 % pacientov v ramene RUX v porovnaní 87 % pacientov v ramene BAT). V štúdii MAJIC-PV bolo povolené prejsť z ramena BAT do ramena RUX 10 pacientom. Štúdia však reportovala výsledky pre mITT populáciu, výsledky by mali zohľadňovať cross-over.

Ukazovateľ PFS bol sledovaný iba v štúdií MAJIC-PV. RUX preukázal voči BAT štatisticky nevýznamný prínos v ukazovateli PFS s HR = 0,64 (95 % CI 0,36 – 1,15, p = 0,13). Z dodaných výsledkov štúdie MAJIC-PV nie je známy počet dosiahnutých udalostí, rovnako nie je v grafických podkladoch zaznačený cenzoring pacientov.

V štúdií RESPONSE dosiahlo PR viac pacientov v ramene RUX, konkrétne 21 % a v ramene BAT to bolo v 1 % prípadov. Kontrolu hematokritu dosiahlo viac pacientov v ramene RUX (60 %) ako v ramene BAT (19 %). Odpoveď sleziny bola zaznamenaná v 40 % prípadoch v ramene RUX a 1 % prípadov v ramene BAT. Medián PR nebol dosiahnutý. Výsledky štúdie RESPONSE-2 preukázali podobný trend v kontrole hematokritu, v 28. týždni dosiahlo kontrolu hematokritu 62 % pacientov s RUX v porovnaní s 19 % pacientov s BAT so štatisticky významným pomerom šancí; OR = 7,28 (95 % CI 3,43 – 15,45; p < 0,0001). V oboch ramenách dosiahli mierne lepšie odpovede pacienti, ktorí predchádzajúcu liečbu HU netolerovali oproti pacientom s rezistenciou na HU. Po odčítaní dát v 54. týždni bola CR dosiahnutá vo väčšom počte prípadov v ramene s RUX (43 %) oproti ramenu s BAT (26 %).

Analýza kvality života zaznamenala v štúdií RESPONSE v ramene RUX a v štúdií MAJIC-PV štatisticky signifikantné zlepšenie. V štúdií RESPONSE bolo pozorované zlepšenie tzv. globálneho zdravotného statusu v porovnaní s ramenom BAT (priemerná zmena + 10,86). Pacienti randomizovaní do ramena BAT vykazovali minimálne zmeny vo všetkých oblastiach fungovania počas liečby s BAT. V štúdií RESPONSE-2 dosiahol v 28. týždni medián zmeny od základnej hodnoty u pacientov v ramene RUX zlepšenie o 43,3 % a u pacientov v ramene BAT zhoršenie o 2,4 %.

Liečba s RUX bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná, s manažovateľným bezpečnostným profilom. Výskyt závažných AE bol reportovaný iba v štúdií RESPONSE a to v malej miere, vo väčšine prevažoval výskyt v ramene BAT (napr. AE ako pľúcna embólia, subdurálny hematóm a dna). Zvýšená miera závažných AE v ramene RUX bola pozorovaná v prípade metastatického skvamocelulárneho karcinómu a dehydratácii. S liečbou s RUX sa v porovnaní s BAT spájalo nižšie riziko takmer všetkých AE 3. a 4. stupňa, ako napr. pruritus, hnačky, únava, hypertenzia a trombocytopenia. Z dlhodobého hľadiska neboli identifikované žiadne nové varovné bezpečnostné signály. V štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 bolo počas liečby zaznamenaných dokopy 11 úmrtí, z ktorých s liečbou RUX súvisel 1 prípad (v štúdií RESPONSE). V štúdií MAJIC-PV boli zaznamenané 3 úmrtia z dôvodu AE a to iba v ramene s BAT (prevažne z dôvodu ochorení nervového systému a cievnych ochorení).

Neistota v spomínaných štúdiách spočíva prevažne v ich otvorenom dizajne a riziku skreslenia vo výsledkoch kvôli cross-overu. Otvorenosť štúdií môže znamenať skreslenie dát, ktoré prichádzajú od pacientov a hodnotiteľov, najmä pri nahlásení symptómov a kvality života. Vedomosť pacientov o tom, v ktorom ramene sa nachádzajú vnáša do validity štúdií potenciálnu mieru neistoty, ktorú zhodnotil aj EAG pre NICE. Druhým hlavným dôvodom neistoty v hore uvedených štúdiách je komplikovaná interpretácia a netransparentnosť reportovaných výsledkov z dôvodu cross-overu, ku ktorému v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2 došlo v rôznych časových obdobiach (a relatívne skoro), čo mohlo narušiť výpovednosť výsledkov dlhodobého prežívania. Externá validita štúdií je spojená s neistotou z dôvodu rozdielného zastúpenia jednotlivých liečebných terapií v ramene komparátora v porovnaní s klinickou praxou.

Medzi inklúznymi kritériami štúdií bol výkonnostný status podľa ECOG 0-2. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti RUX v populácii s vyšším ECOG odporúčame zväžiť zaradenie medzi indikačné obmedzenie aj výkonnostný status podľa ECOG 0-2. Z toho dôvodu odporúčame upraviť indikáciu nasledovne:

„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu. Liečba je hradená pre pacientov s výkonnostným statusom ECOG 0-2.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

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

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 komparátory?

5.1. Zhrnutie o nákladovej efektívnosti

RUX pri požadovanej výške úhrady [] eur za balenie Jakavi 5 mg, [] eur za balenie Jakavi 15 mg a [] eur za balenie Jakavi 20 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

DR predložil farmako-ekonomický model postavený na ukazovateľoch PFS a OS, pri ktorých však RUX nepreukázal prínos v porovnaní s BAT. Klinické výsledky však boli zaťažené nezrelosťou dát. Za potenciálne vhodnejší prístup by sme považovali využitie ukazovateľa PR zo štúdií fázy 3 pre modelovanie prínosu.

V pôvodnom nastavení farmako-ekonomického modelu (FEM) od DR dosiahol RUX ICUR voči komparátoru BAT vo výške 60 199 eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 59-tisíc eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje RUX ICUR voči BAT vo výške 272,7-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 40,0-tisíc eur / QALY. RUX dosahuje klinický prínos voči komparátoru BAT + [] QALY. Aby bol RUX nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada môže byť maximálne vo výške [] eur za balenie Jakavi 5 mg, [] eur za balenie Jakavi 15 mg a [] eur za balenie Jakavi 20 mg, čo predstavuje zľavy [] % - [] % oproti maximálnym úhradám vo verejnej lekárni (1 498,55 eur za balenie Jakavi 5 mg a 2 969,81 eur za balenia Jakavi 15 mg a 20 mg).

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedených úhradách spojený s miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené požiadavky na nákladovú efektívnosť. Nepovažujeme preto za potrebné požadovať dodatočnú zľavu (nad rámec [] % - [] %).

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

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model; PSM), ktorý má 3 hlavné stavy – prežívanie pred progresiou (z angl. progression-free survival; PFS), prežívanie po progresii a smrť.

- Presun zo stavu PFS môže v modeli nastať z troch dôvodov: smrť, progresia z dôvodu AML/MDS a progresia z dôvodu MF. Na základe týchto troch dôvodov presunu sú v modeli vytvorené 3 podstavy v stave PFS s konkurujúcimi si rizikami prechodov:
 - stav bez smrti (z angl. pre-progression survival, PrePS). AML/MDS a MFS udalostí sú cenzurované.
 - stav bez AML/MDS udalostí (z angl. leukemia-free survival). Smrť a MFS sú cenzurované.
 - stav bez MFS udalosti (z angl. myelofibrosis-free survival) smrť a AML/MDS udalosť sú cenzurované.

Údaje vychádzajú najmä zo štúdie MAJIC-PV s mediánom sledovania 4,8 rokov a z externých zdrojov (bližšie opísané v podkapitole 5.2.4, časť *Prežívanie bez progresie (PFS)*).

- Stav po progresii sa skladá z 3 tzv. „tunelových stavov“ (z angl. tunnel states; TS) – prežívanie po progresii do MF s nízkym/stredným rizikom (z angl. low-risk/intermediate risk myelofibrosis; ďalej označované len ako LR MF), prežívanie po progresii do MF so stredným /vysokým rizikom (z angl. intermediate/high risk myelofibrosis; ďalej označované len ako HR MF) a prežívanie po progresii do akútnej myeloidnej leukémie (ďalej len ako AML). TS sú modelované na princípe Markovových modelov. Údaje vychádzajú z externých zdrojov (bližšie opísané v podkapitole 5.2.4, časť *Celkové prežívanie (OS)*).
- Stav smrť je modelovaný ako 1-OS. OS sa skladá z pacientov v stave PFS a z pacientov, ktorí sprogredovali a ešte nezomreli (sú v jednom z troch TS).

Pacienti vstupujú do FEM v stave PFS. Pacienti v ramene RUX užívajú liečbu podľa času do ukončenia liečby (z angl. Time to treatment discontinuation; TTD), po ktorom môžu prejsť na liečbu BAT alebo vstúpiť do TS LR MF/HR MF/AML alebo zomrieť. Pacienti v ramene BAT užívajú liečbu kým nevstúpia do TS LR MF/HR MF/AML alebo nezomrú. Zjednodušená schéma jednotlivých stavov FEM je uvedená nižšie (Obrázok 11).

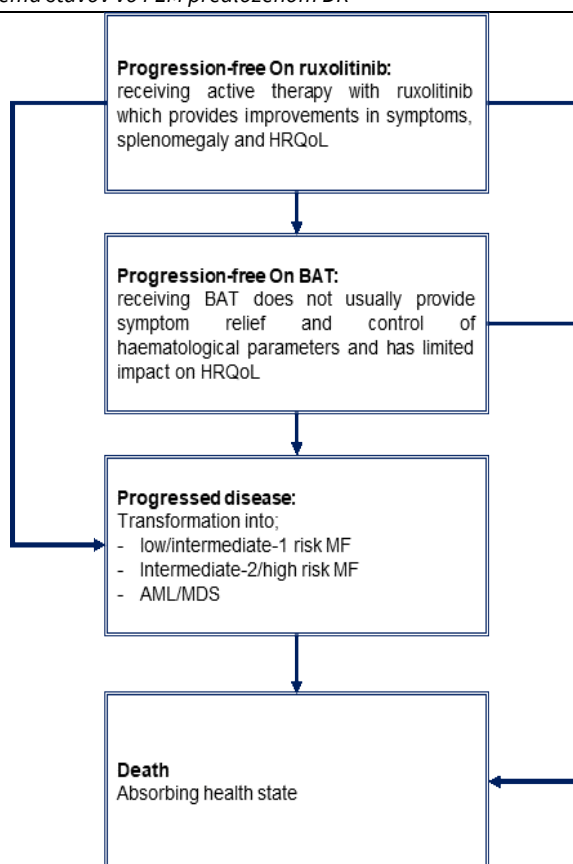
Prínos RUX voči komparátoru BAT, ktorý bol súčasťou štúdie MAJIC-PV, je modelovaný na základe ukazovateľa PFS zo štúdie MAJIC-PV s mediánom sledovania 4,8 rokov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ FEM **akceptujeme**, nakoľko model dostatočne zohľadňuje klinický priebeh ochorenia. Model obsahuje relevantný komparátor BAT. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Pre Anglický inštitút NICE bol dodatočne predložený rovnaký typ FEM, aký je predmetom hodnotenia na Slovensku. FEM mal totožné rozdelenie stavov, aj dáta s rovnakou dĺžkou sledovania [27, 48, 54].
- **Akceptujeme** výber komparátora, t.j. BAT. Napriek tomu konštatujeme neistotu z dôvodu diskrepancie v zastúpení jednotlivých liečob v ramene komparátora v štúdi MAJIC-PV v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku [46, 33].

Obrázok 11: Zjednodušená schéma stavov vo FEM predloženom DR



Zdroj: [49]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek sa vo FEM predpokladá 66 rokov, čo je v súlade so štúdiou MAJIC-PV. Zvolený bol časový horizont 46 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy a náklady. FEM pracuje s podielom mužov a žien podľa štúdie MAJIC-PV (58,3 % mužov, 41,7 % žien). Dĺžka jedného cyklu je 28 dní.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** časový horizont 46 rokov. FEM s predloženým časovým horizontom (46 rokov) akceptoval NICE, avšak prežívanie do veku 112 rokov považujeme za zbytočné zaťaženie modelu v kontexte prežívania vo všeobecnej populácii. V modeli sme preto nastavili časový horizont na 34 rokov (s doživaním 100 rokov), čo by malo reprezentovať doživotný časový horizont. Táto zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Akceptujeme** počiatočný vek 66 rokov vzhľadom na fakt, že medián veku pri diagnostike PV je 60 – 65 rokov a predmetom hodnotenia sú pacienti s rezistenciou alebo intoleranciou na HU.
- **Akceptujeme** podiel žien a mužov, nakoľko ochorenie postihuje častejšie mužov.
- **Akceptujeme** použitú diskontáciu vo výške 5 %, nakoľko je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Prínos RUX voči BAT DR odvodzuje z nezrelých údajov PFS zo štúdie MAJIC-PV, ktorá skúmala vplyv liečby RUX voči BAT v populácii vysokorizikových pacientov s PV. Externé zdroje na preukázanie ďalších predpokladov použitých pri modelovaní účinnosti sú publikácie od Tefferi et al. (2012) [50], Mead et al. (2022) [51], Tang G. et al. (2017) [52] a konanie NICE TA386 [53].

DR vo FEM aplikuje údaje bezpečnosti vo forme spojených dát (z angl. pooled data) zo štúdií RESPONSE a RESPONSE-2 z posledných publikovaných výsledkov týchto štúdií (s 5-ročným mediánom sledovania). Do úvahy DR berie AE 1. – 4. stupňa, ak sa vyskytli v jednom ramene u aspoň 5 % pacientov/100 pacientorokov v štúdií RESPONSE a 3 %/100 pacientorokov v štúdií RESPONSE-2.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

V kontexte použitých NIHO nastavení v 5.2.4 akceptujeme použitie údajov zo štúdie MAJIC-PV. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Údaje o účinnosti sú odvodené najmä zo štúdie MAJIC-PV. Štúdia je fázy 2. Použitie dát z fázy 2 pri dostupnosti dát z fázy 3 je suboptimálne a prináša neistotu. Pri 5 ročnom sledovaní v štúdií nastali udalosti PFS iba u nízkeho počtu pacientov. Konštatujeme preto neistotu z dôvodu nedostatočnej zrelosti výsledkov štúdie MAJIC-PV v ukazovateli PFS, na základe ktorého DR prínos modeluje. DR modeluje prínos RUX primárne na základe surogátneho ukazovateľa PFS, resp. PrePS, MFS a LFS podľa štúdie MAJIC-PV, v ktorej bol zaznamenaný príliš nízky počet udalostí. Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné. Máme za to, že najvhodnejším spôsobom modelovania prínosu by bolo prostredníctvom dostatočne zrelého ukazovateľa, t.j. primárneho ukazovateľa PR v štúdiách fázy 3 – RESPONSE a RESPONSE-2. Vzhľadom na povahu ochorenia PV, pri ktorom sa pacienti dožívajú priemerne 14 rokov považujeme nezrelé dáta o OS a PFS za očakávateľné, a preto by mal byť využitý iný typ modelu pre odvodenie prínosu.

Nezrelosť údajov PFS do veľkej miery vplýva na modelovanie dlhodobého prínosu, okrem stavu PFS aj ostatných stavov (TS a OS), pretože sú vo veľkej miere odvodené z modelovaného prežívania pacientov v stave PFS a nezrelých údajoch o MFS a LFS zo štúdie MAJIC-PV. Zvolený spôsob modelovania podľa nezrelých dát tak nesie so sebou vysoké riziko, že modelované prežívanie nebude zodpovedať klinickú realitu. Modelovanie prínosu diskutujeme v časti 5.2.4 nižšie.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie (OS)

DR v žiadosti konštatuje, že v kontexte ochorenia PV pacienti zomierajú neskôr a z toho dôvodu je ukazovateľ PFS viac prognostický ako ukazovateľ OS. DR preto zvolil jeho modelovanie na základe surogátneho ukazovateľa (PFS) spolu s množstvom pacientov, ktorí prežijú progresiu ochorenia v TS stavoch (LR MF, HR MF a AML).

Spôsob výpočtu PFS je bližšie opísaný nižšie v časti *Prežívanie bez progresie (PFS)*.

OS v TS stavoch progresie (t.j. LR MF, HR MF a AML) modeluje DR ako Markovove modely. Po prechode do MF DR odhaduje OS oddelene pre pacientov s LR MF (kt. podľa IO pre RUX vhodní nie sú) a pre pacientov s HR MF (kt. podľa IO pre RUX vhodní sú). Zdroje prechodových pravdepodobností DR odvodzuje nasledovne:

- OS po prechode do LR MF bolo odhadnuté z váženého prežívania odvodeného od Tefferi et al. (2012) [50] a Mead et al. (2022) [51] u pacientov s MF nízkeho až stredného rizika. DR v modeli prispôbil Weibullovo rozdelenie KM dátam populácie so stredným rizikom MF. Dáta z populácie s nízkym rizikom MF odvodil aplikovaním $HR = \frac{1}{2}$ z publikácie Tefferi et al. (2012) [50] na populáciu so stredným rizikom.
- OS po prechode do HR MF vychádza z modelovaných údajov použitých v anglickom konaní NICE TA386 [53], v ktorom bol hodnotený RUX v indikácii pacientov s HR MF. Krivka OS je vážená s predpokladom, že 75 % pacientov s HR MF je liečených RUX v následnej liečbe (podľa interných predpokladov DR pre SR, keďže RUX je v indikácii vysokorizikovej MF v súčasnosti kategorizovaný).
- OS po prechode do AML je prevzaté z publikácie Tang G. et al. (2017) [52] u pacientov s PV. Vo FER DR opätovne konštatuje, že počet rizikových pacientov hlásený nebol, kvôli jednoduchosti prispôbil Weibullovo rozdelenie odhadovaným pravdepodobnostiam v každom roku z KM krivky uvedenej v publikácii.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

V kontexte použitých NIHO nastavení pri PFS, uvedené nastavenia akceptujeme. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie OS na základe surogátneho ukazovateľa, avšak ako uvádzame v podkapitole 5.2.3, modelovanie založené na surogátnom ukazovateli s nezrelými dátami (PFS) považujeme za nevhodné. Údaje o nezrelom PFS majú nízku prediktívnu hodnotu pre zohľadnenie účinkov liečby RUX na OS pacientov. Nastavenie akceptujeme iba v kontexte použitých NIHO nastavení pri PFS.
- **Akceptujeme** použitie funkcie Weibull pre extrapolovanie KM dát. Evidujeme použitie funkcie Weibull pri modelovaní OS v stavoch LR MF a AML aj v hodnotení NICE [54, s. 49]. Vierohodnosť použitých dát a ich prispôbenie práve Weibullovej funkcii považujeme za nejasné a neoveriteľné, v dôsledku čoho vyjadrujeme neistotu. Nastavenie akceptujeme iba v kontexte použitých NIHO nastavení pri PFS.
- **Akceptujeme** odôvodnenie zdrojov dát prechodových pravdepodobností aplikovaných v stavoch TS vo FER a evidujeme ich väčšinové použitie aj v hodnotení NICE [53, s. 49]. Pri použití externých zdrojov nastáva riziko, že sa priebeh ochorenia modeluje na základe heterogénnych populácií, čo môže viesť k nepresným výsledkom.

Prežívanie bez progresie (PFS)

Počet pacientov bez progresie je vo FEM odvodený prostredníctvom 3 kriviek, resp. podstavov – PrePS, MFS a LFS. V každom podstave je prežívanie extrapolované podľa KM krivky zo štúdie MAJIC-PV Weibullovou funkciou a následne je krivka upravená o odhadovanú percentuálnu pravdepodobnosť danej udalosti v 5 rokoch (bližšie opísané nižšie v časti *Výpočet pravdepodobnosti výskytu udalosti v 5 rokoch*) v pomere k riziku ako sa PrePS, MFS a LFS mení v čase (bližšie opísané nižšie v časti *Dôkazy použité na preukázanie, ako sa riziko pre PrePS, MFS a LFS mení v čase*). Výsledné riziko prežívania v každom podstave sa v každom cykle sčítava a tvorí sumu rizík PFS.

Výpočet pravdepodobnosti výskytu udalosti v 5 rokoch

Aby bolo možné zohľadniť rastúce riziko úmrtia s vekom a v čase sa meniaci výskyt prechodu do MF a AML/MDS, PFS sa modeluje ako konkurenčné riziko (z angl. competing-risk framework), kde každá konkurenčná udalosť (smrť, progresia do MF, progresia do AML/MDS) je modelovaná oddelene. DR teda predpokladá, že môže nastať iba jeden z daných scenárov. Vzájomne si konkurujúce zdravotné stavy bez progresie (PrePS, MFS a LFS) použité na

odvodenie PFS v rámci konkurenčného rizika sú odvodené od 5-ročnej pravdepodobnosti vzniku udalosti hlásenej v klinickej štúdii MAJIC-PV a od dôkazov zmien rizika udalosti v čase z dostupnej literatúry (Tabuľka 6):

- Rameno s RUX
 - Celkový počet udalostí (smrť, MF, AML/MDS) po 5 rokoch u pacientov liečených RUX, ktorý je aplikovaný vo FEM, sa berie priamo zo štúdie MAJIC-PV. 5-ročná pravdepodobnosť výskytu udalosti sa vypočítala cenzoringom vzájomne si konkurujúcich udalostí.
- Rameno s BAT
 - MF - Celkový počet udalostí za 5 rokov bol prevzatý priamo zo štúdie MAJIC-PV s 5-ročnou pravdepodobnosťou udalosti vypočítanou uplatnením cenzoringu vzájomne si konkurujúcich udalostí [41],
 - AML/MDS – Štúdia MAJIC-PV [redacted] v ramene BAT [redacted] AML udalosť a [redacted] MDS po 5 rokoch, čo podľa DR nie je v súlade s publikovanou literatúrou. DR odôvodňuje, že preto prevzal pravdepodobnosť udalostí po 5 rokoch z publikácie Alvarez-Larrán et al (2022) [55],
 - Smrť – Počet udalostí pre PrePS bol odvodený priamo zo štúdie MAJIC-PV.

Tabuľka 6: 5 ročná pravdepodobnosť výskytu udalosti v štúdii MAJIC-PV použitá vo FEM

	Počet pacientov	MF	AML/MDS	Smrť
Rameno RUX				
Počet udalostí po 5 rokoch v klinickej štúdii MAJIC-PV	93			
Pravdepodobnosť udalosti po 5 rokoch použitá v modeli				
Rameno BAT				
Počet udalostí po 5 rokoch v klinickej štúdii MAJIC-PV	87			
Pravdepodobnosť udalosti po 5 rokoch použitá v modeli				

*odhadnuté na základe pomeru MF/AML v publikácii Alvarez-Larrán et al. (2022)

Zdroj: [49]

Dôkazy použité na preukázanie, ako sa riziko pre PrePS, MFS a LFS mení v čase

Vo FER DR konštatuje, že dôkazy na preukázanie ako sa mení riziko PrePS v čase nie sú k dispozícii, preto sa používa na informovanie o 5-ročnom riziku extrapolovaná krivka PFS zo štúdie MAJIC-PV Weibullovou funkciou.

Na preukázanie ako sa mení riziko AML/MDS v čase DR použil publikáciu Szuber et al. (2019) [56], ktorá zaznamenala dlhodobé prežívanie 665 pacientov po MF a AML/MDS na klinike Mayo. Populácia v tejto štúdii sa však líši od populácie vo FEM (pacienti z kliniky Mayo nemuseli byť rezistentní/intolerantní na HU) a preto DR extrapoloval KM dáta z tejto štúdie Weibullovou funkciou a následne túto krivku upravil 5-ročnou pravdepodobnosťou MF a AML/MDS zo štúdie MAJIC-PV. Kvôli tomu, že v publikácii Szuber et al. (2022) boli pacienti sledovaní hneď po diagnostike PV a vo FEM pacienti vstupujú do liečby až po výskyte rezistencie/intolerance na HU (t.j. určitú dobu po diagnostike), DR na základe štúdie MAJIC-PV aplikoval oneskorenie dát z publikácie Szuber et al. (2022) o [redacted] mesiacov (vo FEM [redacted] cyklov).

DR aplikuje limitáciu všeobecnou mortalitou slovenskej populácie z roku 2022 iba na riziko prežívania pacientov pred progresiou (PrePS). Voľba inej funkcie ako Weibullovej je povolená iba pri krivke PrePS.

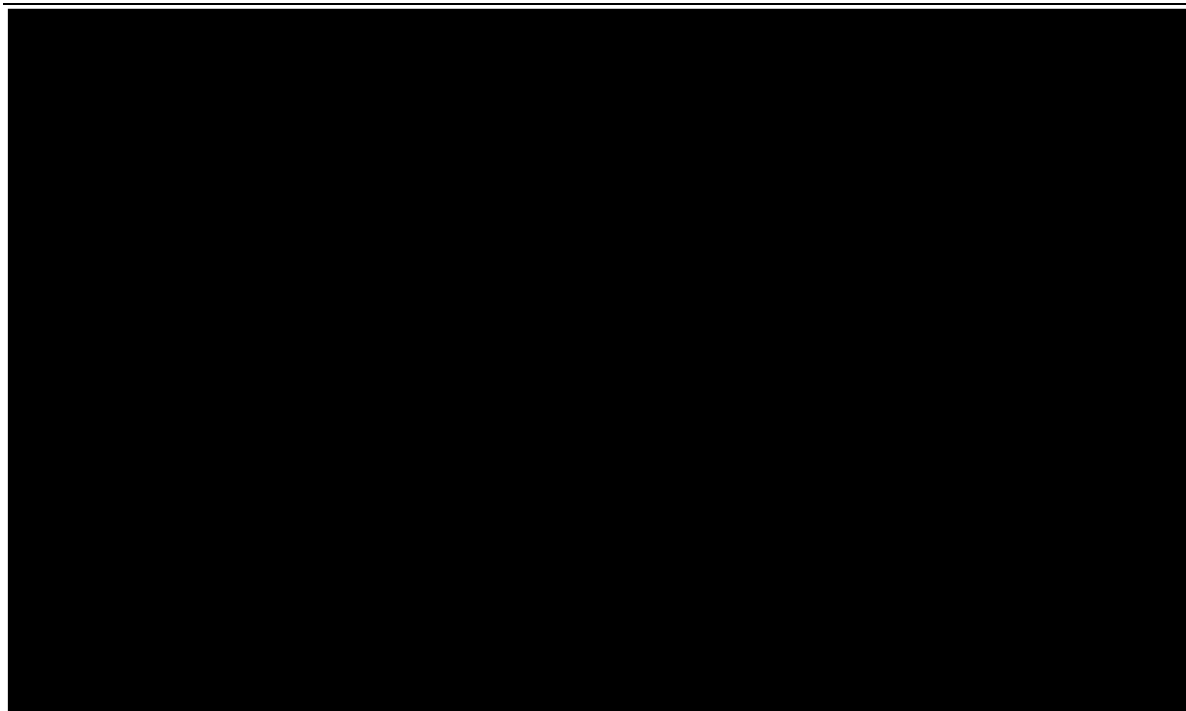
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme predpokladanie prínosu v ukazovateli PFS na základe dát zo štúdie MAJIC-PV, nastavili sme rovnaké krivky PFS medzi ramenami v súlade so závermi časti 4 hodnotenia.**
 - DR vo FEM predpokladá prínos RUX voči BAT v ukazovateli PFS. Z výsledkov štúdie však vyplýva, že tento prínos nebol preukázaný, a preto je neadekvátne ho predpokladať v modeli. Nastavili sme rovnaké modelovanie z dôvodu, že podľa pozorovaných dát je nízke riziko, že by bola účinnosť RUX horšia ako BAT.
 - Táto zmena v nastavení má za následok zvýšenie ICUR voči BAT o približne 53-tisíc eur/QALY).
- **V kontexte použitia rovnakého priebehu krivky PFS, akceptujeme Weibullovu funkciu pre extrapoláciu stavu PrePS.** Potenciálna zmena by mala zanedbateľný vplyv na výsledok.

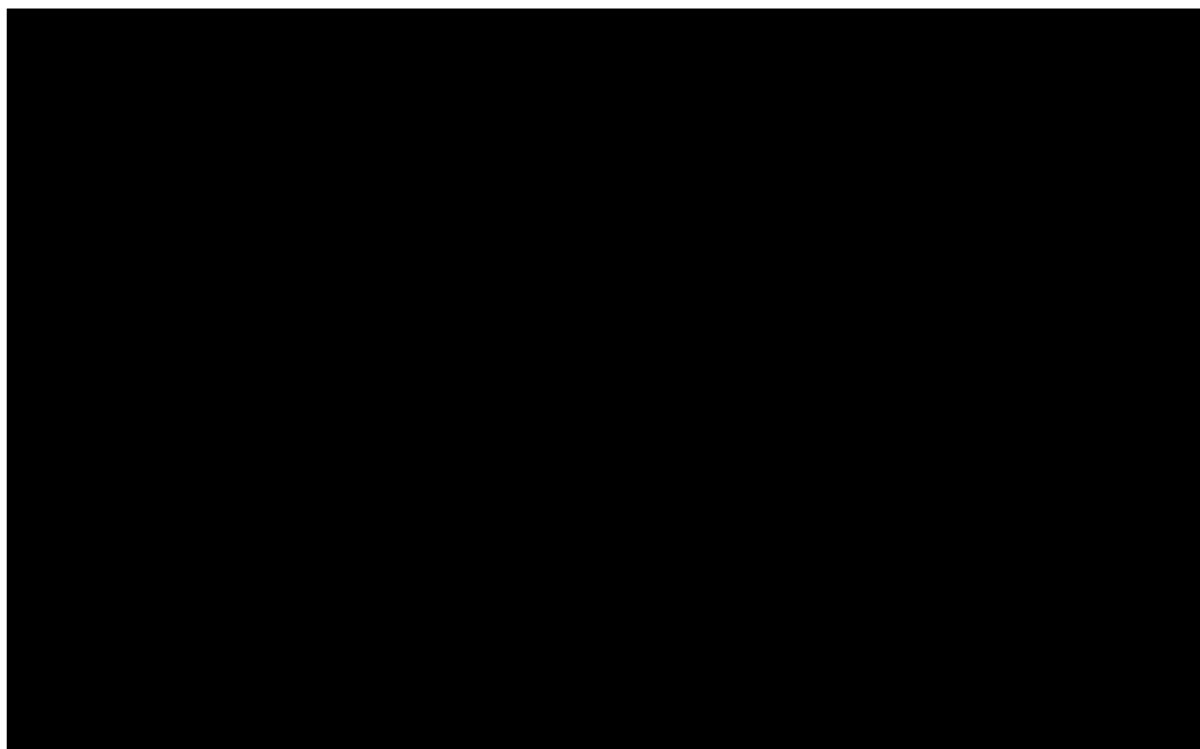
- Krivka prežívania vo všetkých 3 podstavoch (PrePS, MFS a LFS) je extrapolovaná z KM dát štúdie MAJIC-PV Weibullovou funkciou. Voľba meniť funkciu je však povolená iba pre krivku PrePS. Ako uvádza vo svojom hodnotení aj NICE, DR odôvodňuje jej výber na základe vizuálneho fitu, štatistického fitu a plauzability, avšak bližšie odôvodnenie a dáta absentujú. Lepšie hodnoty Akaikeho informačného kritéria (AIC) a Bayesiánskeho informačného kritéria (BIC) a tým lepší štatistický fit ako Weibullova funkcia má exponenciálna, log-normálna a log-logistická funkcia. Avšak z dôvodu aplikácie identického prínosu v PFS (a súčasne v kontexte rovnakého TTD; opísané nižšie v podkapitole 5.2.6) má výber funkcie nízky vplyv na výsledok (Obrázok 12, Obrázok 13). Z toho dôvodu akceptujeme pri krivke PrePS výber Weibullovej funkcie DR.
- **V kontexte použitia rovnakého priebehu krivky PFS, akceptujeme Weibullovu funkciu pre extrapoláciu podstavov MFS a LFS.** Absenciu voľby inej funkcie ako Weibullovej považujeme za neodôvodnenú. Z dôvodu aplikácie identického prínosu v PFS by však mala potenciálna zmena len nízky dopad na výsledok.
- **Neakceptujeme** spôsob limitácie stavu PFS všeobecnou mortalitou. DR aplikuje limitáciu mortalitou všeobecnej populácie iba v podstave PrePS. Máme za to, že by mala byť limitovaná suma rizík všetkých podstavov (PrePS, MFS a LFS), preto sme FEM upravili. Táto zmena v nastavení má za následok zníženie ICUR voči BAT o približne 3,5-tisíc eur/QALY.

Obrázok 12: Výber funkcie extrapolácii KM dát štúdie MAJIC-PV pre podstav prePS v ramene BAT podľa DR



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Obrázok 13: Výber funkcii extrapolácii KM dát štúdie MAJIC-PV pre podstav prePS v ramene RUX podľa DR



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos RUX časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme** z dôvodu aplikovania identického modelovania stavov v oboch ramenách.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty utilít uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od intervencie (Tabuľka 7) na výpočet prínosu v kvalite života v stave PFS. Údaje pochádzajú zo štúdie RESPONSE a ich zber bol vykonaný dotazníkom MF-8D. Dekrementy za AE boli použité z hodnotení NICE, prevažne z TA772 a TA722 [57, 58]. DR aplikuje vo FEM koeficient, ktorý zabezpečuje dekrement kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku všeobecnej populácie podľa Hernández et al. (2022) [59].

V stave po progresii, ktoré modeluje prostredníctvom TS (LR MF, HR MF a AML) predpokladá jednorazový prírastok QALYs podľa prežívania pacientov po progresii v jednotlivých TS. V každom TS počíta QALYs nasledujúcim spôsobom:

- V stave LR MF aplikuje hodnotu utility 0,71 (podľa publikácie Mesa et al. (2021) [60]) upravenú o dekrement kvality života z dôvodu progresie ochorenia MF vo výške ■■■ (odvodené z RESPONSE-2).
- V stave HR MF aplikuje DR u pacientov, ktorí sa dostali do stavu HR MF jednorazové QALY vo výške ■■■, čím sú pokryté všetky prínosy za týchto pacientov a ďalej sa nemodelujú. Hodnota vychádza z predpokladov:
 - pacienti na liečbe RUX získajú po progresii HR MF nediskontované QALY ■■■ (ide o 75 % pacientov, ktorí sú podľa interného prieskumu DR v SR na liečbe RUX),
 - pacienti na liečbe BAT získajú po progresii HR MF nediskontované QALY ■■■ (ide o 25 % pacientov, ktorí sú podľa interného prieskumu DR v SR na liečbe BAT).
- V stave AML aplikuje DR hodnotu utility ■■■ upravenú o dekrement z dôvodu progresie AML -0,13 podľa publikácie Mamolo et al. (2019) [61].

Tabuľka 7: Porovnanie hodnôt utilít podľa ramena (RUX vs. BAT) a dotazníka (MF-8D vs. EQ-5D)

	Hodnota utilít (MF-8D)	Hodnota utilít (EQ-5D)
Základná hodnota		
Bez progresie na RUX		
Bez progresie na BAT		

Zdroj: [49]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** prínos v kvalite života pacientov liečených RUX na základe štatisticky významného rozdielu v kvalite života podľa dotazníkov MF-8D a EQ-5D a v kontexte použitia rovnakých kriviek v PFS.
- **Neakceptujeme** hodnoty kvality života všeobecnej populácie podľa Hernández et al. (2022), preferujeme použiť hodnoty podľa Ara a Brazier (2010) [62], keďže je tento postup v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO. Táto zmena v nastavení mala za následok zvýšenie ICUR voči BAT o približne 0,7-tisíc eur/QALY.
- **V kontexte použitia rovnakého priebehu krivky PFS (a teda rovnakého modelovania aj stavu HR MF), akceptujeme použitie jednorazového modelovania QALY v stave HR MF.** DR pre použité predpoklady prežívania pacientov po HR MF neuvádza zdroj. Štandardne by sme bez bližšieho vysvetlenia nastavenie neakceptovali, v kontexte NIHO nastavenia však potenciálna zmena nemá vplyv na výsledok.
- **Neakceptujeme** hodnoty utilít podľa dotazníka MF-8D, preferujeme použiť utility podľa dotazníka EQ-5D v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO. Tento druh dotazníka NIHO považuje za štandard. Evidujeme rozsiahlu diskusiu k zdroju dát kvality života v hodnotení NICE [27, s. 24]. NICE konštatuje limitácie oboch druhov dotazníkov (MF-8D aj EQ-5D), za vhodnejší však považuje dotazník EQ-5D zo štúdie RESPONSE-2. Zdroje dát o kvalite života sme zmenili na dotazník EQ-5D-5L, ktoré boli upravené na hodnoty EQ-5D-3L (Tabuľka 7). Táto zmena v nastavení má za následok navýšenie ICUR voči BAT o približne 9,5-tisíc eur/QALY.
- **Aplikovali sme limitáciu utilít všeobecnou populáciou.** Vo výpočtoch FEM neevidujeme v základnom scenári DR limitáciu hodnôt kvality života kvalitou života všeobecnej populácie. FEM sme preto upravili tak, aby sa pri výpočtoch QALYs aplikovala nižšia hodnota medzi kvalitou života podľa dotazníka EQ-5D a kvalitou života všeobecnej populácie. Úpravu sme vykonali spôsobom, aby bol zachovaný rozdiel v kvalite života v ramene RUX a BAT. Táto zmena v nastavení mala za následok navýšenie ICUR voči BAT o približne 5,7-tisíc eur/QALY.

5.2.6. Náklady

Čas do ukončenia liečby (TTD)

DR vo FER konštatuje, že individuálne patientske dáta (IPD) zo štúdie MAJIC-PV pri TTD nie sú dostupné, preto digitalizoval KM dáta zo štúdie MAJIC-PV (tzv. pseudo-IPD dáta). Na základe získaných pseudo-IPD dát odvodil HR medzi PFS a TTD krivkami z ramena RUX (Obrázok 14). Napriek dostupnosti pseudo-IPD, DR v ramene RUX neaplikuje TTD podľa KM krivky, ale pomocou naviazania $HR = \blacksquare$ (95 % CI: $\blacksquare$) na krivku PFS. V ramene BAT DR predpokladá, že na liečbe BAT sú všetci žijúci pacienti.

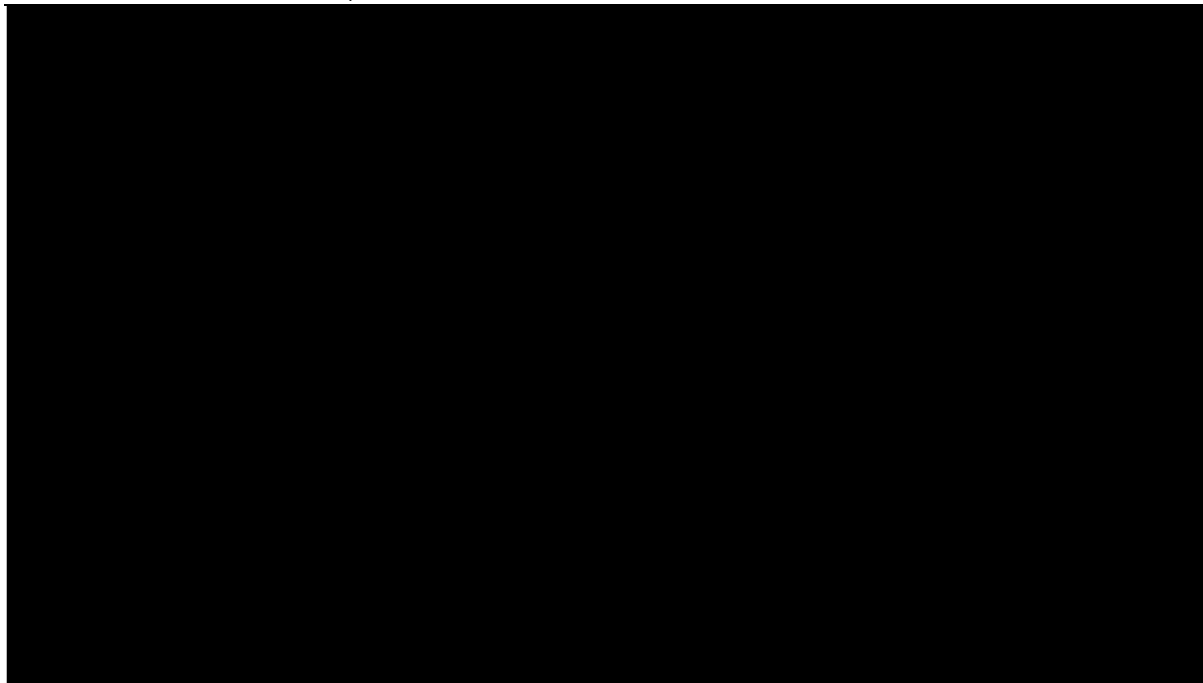
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme s neistotou** kvôli spôsobu modelovania TTD a potenciálnym navýšením nákladov v ramene BAT. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania TTD v ramene RUX. Modelovanie TTD na základe HR predpokladá, že pacienti ukončia liečbu o niečo skôr ako sprogredujú. Tento predpoklad považujeme za realistický na základe porovnanie s KM dátami. Pri porovnaní modelovanej krivky TTD s TTD KM krivkou pseudo-IPD v ramene RUX je po 4,9 rokoch modelované TTD podobné TTD KM dát ($\blacksquare$ % vs. $\blacksquare$ %). Pre modelovanie TTD RUX by sme preferovali použitie extrapolovaných KM dát TTD zo štúdie MAJIC-PV, ktoré však model neobsahuje, čo považujeme za limitáciu modelu a zdroj neistoty. Evidujeme, že rovnakým spôsobom DR odvodzuje TTD aj v hodnotení NICE, ktorý to akceptoval [54, s. 50].
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob modelovania TTD v ramene BAT, kde DR predpokladá, že pacienti užívajú BAT kým nezomrú. Podľa TTD KM krivky pseudo-IPD v ramene BAT je po 4,9 rokoch TTD na úrovni $\blacksquare$ %. Predpoklad, že pacienti užívajú BAT kým nezomrú však akceptujeme, pretože v klinickej praxi

predpokladáme, že pacienti vo väčšine prípadov nebudú bez liečby. Zároveň užívanie BAT do smrti je v následnej liečbe RUX, takže nedochádza k disbalansu nákladov a prínosov. Napriek tomu náklady na komparátor týmto spôsobom môžu byť nadhodnotené, pretože modelovanie nijak nezohľadňuje pacientov bez liečby s čím je spojená neistota.

Obrázok 14: Porovnanie KM kriviek pre TTD a PFS v štúdií MAJIC-PV



Zdroj: [4]

Jednotkové náklady na lieky

Náklady na RUX vstupujúce do modelu sú počítané najskôr ako náklady na 1 deň RUX. Vypočítané boli ako vážený priemer navrhutej úhrady (pre jednotlivé balenia, ktoré sú predmetom žiadosti DR, t.j. Jakavi 5 mg vo výške ■■■ eur, Jakavi 15 mg vo výške ■■■ eur a Jakavi 20 mg vo výške ■■■ eur) a dĺžky podávania reálnych dávok v populácii pacientov štúdie RESPONSE-2. FEM obsahoval aj 10 mg balenie pre liek RUX, ktoré na Slovensku nie je hrazené a nie je predmetom tohto hodnotenia (náklady na toto balenie boli preto počítané ako dvojnásobok 5 mg balenia). V štúdií MAJIC-PV pacientske dáta neboli reportované a štúdia RESPONSE-2 bola použitá aj v hodnotení NICE.

DR použil náklady na balenia komparátora BAT, t.j. liečiv PEG IFN α -2a (Pegasys 180 mg sol inj 1x0,5 ml (striek. inj. skl. napl. + inj. ihla)) a ANA (Anagrelide Glenmark 0,5 mg cps dur 100x0,5 mg (fl.HDPE)) zo ZKL 01/2024 [63] a BU (Myleran tbl flm 100x2 mg) zo Zoznamu liekov hrazených nad rámec kategorizácie od Všeobecnej zdravotnej poisťovne (VŠZP) uverejnenom v 11/2023 [64]. Priemernú dávku BAT počítal DR podľa odporúčaného dávkovania v SPC daných liekov. Váženým priemerom nákladov za BAT (■■■ % Pegasys, ■■■ % Anagrelide Glenmark a ■■■ % Myleran; podľa prieskumu dodanom DR [33]) a priemernej dávky BAT vypočítal DR priemernú výšku úhrady za BAT, s ktorou pracuje vo FEM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Vyplyvajúc z neverejného prieskumu dodaného DR neakceptujeme použitie BU ako súčasť BAT. Keďže v slovenskej klinickej praxi má podľa spomínaného prieskumu zastúpenie iba ■■■ % [33], upravili sme jeho podiel v modeli na 0 % a jeho zastúpenie z prieskumu sme úmerne rozložili medzi zvyšné terapie (PEG IFN α -2a a ANA). Táto zmena v nastavení mala za následok zníženie ICUR voči BAT o približne 0,3-tisíc eur/QALY.

- Napriek tomu, že je súčasťou terapií zastúpených v BAT podľa neverejného prieskumu DR [33] aj kombinácia terapií s HU, DR ju v kontexte nákladov za BAT nereflektuje. Nastavenie akceptujeme, keďže v kontexte IO nepovažujeme HU za komparátor.
- Úhrady balení jednotlivých liekov, ktoré boli súčasťou BAT (IFN α -2a a ANA) sme overili so ZKL 04/2024 [65] a neevidujeme rozdiely s úhradami aplikovanými vo FEM v základnom scenári DR.

Náklady na následnú liečbu

Náklady na následnú liečbu DR počíta rovnako ako náklady na komparátora opísané vyššie v podkapitole 5.2.6, v časti *Jednotkové náklady na lieky* a predpokladá ju u pacientov v ramene RUX, ktorí sú nažive, ale ukončili liečbu RUX (podľa TTD). Túto liečbu predstavuje BAT. V ramene komparátora DR predpokladá, že pacienti začnú liečbu BAT, ktorú užívajú aj v následnej liečbe.

DR aplikuje náklady na liečbu v TS, avšak iba u pacientov s HR MF (v oboch ramenách), kde používa náklady na RUX a BAT vychádzajúce zo žiadosti pre kategorizáciu RUX v indikácii MF (s právoplatným rozhodnutím MZ SR zo dňa 15.03.2023). Nediskontované náklady za jednotlivé ramená zo žiadosti v indikácii MF upravil o predpoklad, že 75 % pacientov bude v stave MF na liečbe RUX a 25 % na BAT a následne túto priemernú výšku nákladov na RUX/BAT aplikuje jednorázovo vo FEM predmetnej žiadosti v stave HR MF, podľa prežívania pacientov v tomto stave. V ostatných TS pracuje DR iba s nákladmi na monitoring, resp. terminálnu liečbu (bližšie opísané v podkapitole 5.2.6, v časti *Ostatné náklady*).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, s výnimkou zloženia liečby BAT. Zmeny a vplyv úprav v zložení BAT opisujeme vyššie v podkapitole 5.2.6, v časti *Jednotkové náklady na lieky* - *Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia*.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu z dôvodu dĺžky cyklu (28 dní).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme** keďže predpokladáme zanedbateľný vplyv aplikovania korekcie v kontexte NIHO nastavení.

Ostatné náklady

DR vo FEM pracuje s nákladmi na zdravotnú starostlivosť, ktorých analýzu dodal prostredníctvom neverejnej zóny. Pre ich určenie použil databázu jednotkových nákladov, aplikoval relatívnu váhu z DRG skupiny a priemernú základnú sadzbu nemocníc pre rok 2023.

DR detailne pracuje s priemernými nákladmi (pre obe ramená) na monitoring, flebotómiu, náklady na AE, tromboembolické udalosti, nemelanómovú rakovinu kože, terminálnu starostlivosť a aplikuje ich na každý cyklus podľa prežívania pacientov v jednotlivých ramenách. Náklady na MF a AML udalosti modeluje separátne v stavoch TS, v ktorých ich na základe prežívania pacientov po progresii do LR MF, HR MF a AML, jednorázovo aplikuje do výpočtov celkových nákladov vo FEM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, neidentifikovali sme nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR vo FEM nepracuje so započítaním nákladov na nespotrebované zvyšky balení liekov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme** z dôvodu, že FEM nepracuje s nákladmi na polovicu cyklu.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil FEM vyhovujúcej kvality, ktorý predpokladáme, že bol dodatočne poskytnutí aj v hodnotení NICE. Za zmienku stojí relatívne pomalé prepočítavanie pri úpravách, ktoré sa vykonalo automaticky, avšak trvalo zvyčajne 5-10 sekúnd a niekedy viedlo k zlyhaniu Excelu, čo považujeme za neštandardné. Model obsahoval viacero hárkov, resp. informácií nerelevantných k žiadosti podanej v SR. Overovanie takéhoto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme FEM s dátami o 5-ročnom prežívaní pacientov v štúdií MAJIC-PV. Výsledky nákladovej efektívnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). RUX je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči BAT s ICUR 60 199 eur/QALY, čo je nad prahovou hodnotou vo výške 59 928 eur/QALY.

Tabuľka 8: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR

	RUX	BAT
QALYs		
Na liečbe (2. + 3. lúnia)	■	■
Nežiaduce účinky	■	■
Flebotómia, krvácanie, tromboembolické udalosti, NMSC	■	■
MF, AML	■	■
Spolu	■	■
Náklady		
Na liečbe (2. + 3. lúnia)	■	■
Manažment ochorenia	■	■
Nežiaduce účinky	■	■
Flebotómia, krvácanie, tromboembolické udalosti, NMSC	■	■
MF, AML	■	■
Terminálna liečba	■	■
Spolu	■	■
RUX vs.		BAT
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		60 199 €
Prahová hodnota - násobok		3-násobok
Prahová hodnota - v eur		59 928 € / QALY

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára DR ukazuje, že RUX nie je nákladovo efektívny voči komparátoru BAT pri požadovanej úhrade. Prahová hodnota nákladovej efektívnosti bola pre rok 2024 aktualizovaná podľa násobku hrubého domáceho produktu (HDP) Slovenskej republiky za rok 2022. Aj v prípade základného scenára preto aplikujeme prahovú hodnotu vo výške 59 928 eur/QALY. DR už na základe ním predloženého FEM potrebuje poskytnúť zľavu na balenie RUX, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

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

- Upravili sme časový horizont na 34 rokov (do celkových 100 rokov);
- Prínos PFS bol nastavený na identický v oboch ramenách;
- Upravili sme limitáciu všeobecnou mortalitou populácie na celú populáciu PFS;
- Upravili sme zdroj hodnôt kvality života pacientov na dotazník EQ-5D;
- Upravili sme zdroj hodnôt kvality života všeobecnej populácie podľa publikácie Ara a Brazier (2010) [62];
- Upravili sme limitáciu hodnôt kvality života zo štúdií tak, aby neprevyšovala hodnoty kvality života všeobecnej populácie;
- Upravili sme podiel terapií v komparátore BAT tak, aby neobsahovala terapiu BU.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení FEM. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, RUX dosahuje ICUR voči BAT na úrovni **272 671 eur / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s BAT je 39 952 eur / QALY) (Tabuľka 9).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška VZP za jedno balenie RUX v indikácii dospelých pacientov s PV rezistentných alebo intolerantných na HU maximálne vo výške ■■■ eur za balenie Jakavi 5 mg, ■■■ eur za balenie Jakavi 15 mg a ■■■ eur za balenie Jakavi 20 mg, čo predstavuje zľavy ■■■ - ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 498,55 eur za balenie Jakavi 5 mg, 2 969,81 eur za balenie Jakavi 15 mg a 2 969,81 eur za balenie Jakavi 20 mg.

Výsledok NIHO je spojený s neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 9: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

	RUX	BAT
QALYs		
Na liečbe (2. + 3. línia)		
Nežiaduce účinky		
Flebotómia, krvácanie, tromboembolické udalosti, NMSC		
MF, AML		
Spolu		
Náklady		
Na liečbe (2. + 3. línia)		
Manažment ochorenia		
Nežiaduce účinky		
Flebotómia, krvácanie, tromboembolické udalosti, NMSC		
MF, AML		
Terminálna liečba		
Spolu		
RUX vs.		BAT
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR		272 671 €
Prahová hodnota - násobok		2-násobok
Prahová hodnota - v eur		39 952 € / QALY

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 10: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada 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 miernu. To znamená, že vnímame iba mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR používa terapeutický mix BAT namiesto samostatných porovnaní voči jednotlivým komparátorom. Prístup v kontexte diskusie v časti 3.9 akceptujeme, avšak akceptácia prináša do modelu neistotu;
- Externú validitu štúdie MAJIC-PV považujeme v kontexte zastúpenie terapií v komparátore BAT za nízku. V štúdiu bolo vysoké percento zastúpenia HU v monoterapii, čo v slovenskej praxi v predmetnom IO nepredpokladáme;
- V NIHO nastavení sme použili predpoklad rovnakého účinku PFS pre RUX ako pre BAT. Prínos RUX nebol dostatočne robustne preukázaný napriek numerickému prínosu v nezrelých dátach. Na základe

pozorovaných dát nepredpokladáme, že by RUX mal mať v klinickej praxi horšiu účinnosť ako BAT. Nastavenie rovnakej účinnosti považujeme za adekvátne. Do modelu to prináša pozitívnu neistotu.

- DR v ekonomickom modeli používa výsledky PFS pre odvodenie prínosu v OS. V klinickej štúdii v ukazovateli PFS však nebolo zaznamenaných dostatok udalostí a tiež neboli pozorované medzi RUX a BAT štatisticky významné rozdiely. Dáta, ktoré majú podľa DR preukazovať prínos RUX považujeme za nezrelé; Táto neistota bola vo veľkej miere adresovaná nastavením rovnakej účinnosti v ukazovateli PFS.
- DR odvodzuje prínos z RCT fázy 2, čo považujeme za neoptimálne v kontexte dostupnosti RCT fázy 3.
- DR vo FEM neumožňuje výber funkcie vo viacerých nastaveniach – pri modelovaní OS po progresii do MF a AML a pri modelovaní stavov MFS a LFS. FEM obsahuje dáta iba pre Weibullovu funkciu, čo považujeme za neštandardné a vzbudzujúce neistotu. Táto neistota bola vo veľkej miere adresovaná nastavením rovnakej účinnosti v ukazovateli PFS.
- DR u pacientov vstupujúcich do stavu HR MF v modeli namiesto postupného generovania QALY priamo jednorazovo prirába údaj za ostávajúce QALY z externého zdroja. DR však tento predpoklad nepodložil zdrojom. Táto neistota bola vo veľkej miere adresovaná nastavením rovnakej účinnosti v ukazovateli PFS.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Jakavi v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme ako úsporu vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v použitých predpokladoch vo výpočte cieľovej populácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2024 – 2028. Rozšírenie IO lieku Jakavi DR predpokladá od 1.10.2024. Za najskorší možný termín zaradenia do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty považujeme 1.9.2024. Túto zmenu sme vykonali už v základnom scenári DR pre jednoduchšie porovnanie výsledkov modelovania.

Cieľová populácia

Pre populáciu pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) v nahrádzanej liečbe DR zohľadňuje úhradu lieku Jakavi na výnimku pre ■ pacientov (odhad DR).

Pre výpočet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) v nahrádzanej liečbe DR počíta s pacientmi, ktorí prejdú po liečbe HU na BAT (tzv. switch, pacienti intolerantní na HU) alebo budú užívať BAT v kombinácii s HU (tzv. kombi terapia, rezistentní na HU). Výpočet PBVL pre DR spracovala spoločnosť Altamira Softworks. Zhrnutý spôsob výpočtu populácie DR dodal v dokumente *Analýza údajov o cytoredukčnej liečbe PV v SR*. Pre výpočet PBVL spoločnosť aplikovala tieto predpoklady:

- Údaje o pacientoch vychádzajú z údajov zdravotných poisťovní (ZP) o spotrebe predpísaných liekov, ktoré ZP zasielajú do NCZI⁷. Tieto dáta sú dostupné na úrovni jednotlivých pacientov. Spoločnosť v patientskych dátach najprv identifikovala pacientov s PV za 5-ročné obdobie 2016 – 2021/01, u ktorých bolo preplatené aspoň jedno balenie HU alebo aj akéhokoľvek iného cytoredukčného liečiva. Po odstránení duplícít spoločnosť identifikovala ■ pacientov za celé sledované obdobie.
- V celej populácii ■ pacientov sa následne zisťovala sekvencia predpísaných cytoredukčných liečiv na PV: HU, interferón, BU, ANA a RUX. Cieľom bolo kvantifikovať veľkosť subpopulácie pacientov, u ktorých bola buď liečba po HU zmenená (switch) alebo bol k nej pridaný ďalší liek (kombi terapia). Táto subpopulácia predstavovala pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na HU a teda potenciálnu cieľovú populáciu pre RUX. Spoločnosť takto identifikovala ■ pacientov vhodných na RUX za 5 rokov 2016 – 2021/01 (Tabuľka 11).
- Spoločnosť odhadla z 5-ročného počtu pacientov vhodných na RUX ročný počet pacientov vhodných na liečbu RUX vo výške ■ pacientov ($=\frac{\text{■}}{5}$). Tento počet predpokladala v strede 5-ročného obdobia 2016 – 2021 a aplikovala ho do roku 2018. Na túto východiskovú hodnotu následne aplikovala rovnomerný

⁷ Podľa § 15 ods. 6 zákona č. 581/2004 Z. z. o ZP, dohľade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov a v zmysle zákona č. 153/2013 Z.z.

postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch vo výške 5,3 %. V roku 2028 tak odhaduje [REDACTED] vhodných pacientov (Tabuľka 13).

- Rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch vo výške 5,3 % bol vypočítaný cez vzorec CAGR (angl. compound average growth rate, zložená ročná miera rastu). Pre výpočet boli použité dáta od ZP pacientov s PV na liečbe medzi rokom 2016 a 2021 (Tabuľka 12). Výpočet cez CAGR zohľadňuje rast za celkové 5-ročné obdobie.

DR uvádza, že na základe doterajších skúseností z klinickej praxe s liečbou RUX na výnimky predpokladá počet začínajúcich pacientov na úrovni [REDACTED] v roku 2024. V roku 2025 očakáva nárazové navýšenie počtu pacientov začínajúcich liečbu ([REDACTED] % z PVBL). Dôvodom je doterajšia nedostupnosť lieku Jakavi pre všetkých vhodných pacientov v indikácii PV, pretože časť pacientov nemôže byť liečená liekom Jakavi v rámci kritérií definovaných vo výnimkovom režime. DR uviedol, že po rozšírení indikačného obmedzenia lieku Jakavi na PV budú títo pacienti spĺňať podmienky pre liečbu. V nasledujúcich rokoch DR predpokladá nižšiu penetráciu vo výške [REDACTED] %, ktorú neodôvodnil. Pri PSVL – pacientoch užívajúcich Jakavi na výnimku DR predpokladá, že všetci pacienti užívajúci Jakavi na výnimku k 1.10.2024 budú pokračovať v liečbe po rozšírení indikačného obmedzenia.

DR v nahrádzanej liečbe predpokladá, že Jakavi vo výnimkovom režime bude pokrývať v roku 2028 [REDACTED] % trhu pri PBVL (Tabuľka 15).

Tabuľka 11: Cieľová populácia vhodná na RUX spolu za 5-ročné obdobie (2016 - 2021/01)

Liečivo po HU/kombinácia HU + liečivo	Switch	Kombi terapia	Počet pacientov
Interferón	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BU	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ANA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RUX (liek Jakavi)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu pacientov (bez duplikácií)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [4]

Tabuľka 12: Výpočet cieľovej populácie vhodnej na RUX po rokoch (2016 - 2020)

rok	2016	2017	2018	2019	2020
Pacienti liečení HU (údaje od ZP)	861	943	1010	1062	1059
Výpočet cieľovej populácie (2016 – 2020) (switch po HU/kombinácia HU + iná liečba)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [4]

Tabuľka 13: Výpočet cieľovej populácie vhodnej na RUX po rokoch (2024 - 2028)

rok	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti v budúcnosti liečení HU (odhad)	1303	1372	1445	1521	1602
Výpočet cieľovej populácie (2024 – 2028) – PBVL (switch po HU/kombinácia HU + iná liečba)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [4]

Tabuľka 14: Výpočet populácie pacientov, ktorí začnú užívať Jakavi v roku 2024 - 2028

rok	2024	2025	2026	2027	2028
PSVL – pacienti užívajúci Jakavi na výnimku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PBVL (switch po HU/kombi terapia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odhadovaná penetrácia trhu PBVL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PBVL začínajúci liečbu Jakavi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacienti začínajúci liečbu Jakavi (PSVL+PBVL)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [4]

Tabuľka 15: Porovnanie rozloženia pacientov medzi liečbami - scenár rozšírenie IO vs. nerozšírenie IO lieku Jakavi

rok	rozliční z výnimiek	2024*	2025	2026	2027	2028
PSVL+PBVL						
Pacienti začínajúci liečbu Jakavi (rozšírenie IO)						
Pacienti začínajúci liečbu Jakavi vo výnimkovom režime (nerozšírenie IO) % pacientov, ktorí budú užívať Jakavi na výnimky namiesto BAT						
BAT (nerozšírenie IO)						

Zdroj: [4]

Náklady na liečbu a trvanie liečby

Pre RUX DR aplikuje požadovanú úhradu, ktorá zahŕňa poskytnutú zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární. Požadované úhrady sú vo výške ■■■ eur za balenie Jakavi 5 mg, ■■■ eur za balenie Jakavi 15 mg a ■■■ eur za balenie Jakavi 20 mg. Dávkovanie preberá zo štúdie RESPONSE-2. Náklad za RUX na cyklus je tak vo výške ■■■ eur. Úbytok na pacientov liečbe DR modeluje podľa TTD krivky z FEM pre RUX (1-TTD).

Pre RUX hradený na výnimky DR aplikuje úhradu za jednotlivé balenia s dôvernou zľavou vo výške ■■■ % - ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární.

Pre BAT aplikuje vážené náklady za PEG-IFNα2a, ANA a BU. Zastúpenie jednotlivých liečob v BAT vychádza zo súkromného prieskumu DR od spoločnosti Altamira. Dávkovanie vychádza z predpokladov DR. Celkové náklady na BAT na cyklus sú vo výške ■■■ eur. Úbytok na pacientov liečbe DR modeluje podľa OS krivky z FEM pre BAT (1-OS).

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na Jakavi	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na nahrádzaný liek Jakavi vo výnimkovom režime	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na nahrádzanú BAT režime	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
náklady na nahrádzanú liečbu spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

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

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov			
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia			
náklady na Jakavi			
Spolu hrubý dopad			
náklady na nahrádzaný liek Jakavi vo výnimkovom režime			
náklady na nahrádzanú BAT režime			
náklady na nahrádzanú liečbu spolu			
Spolu čistý dopad			

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme predpoklady o penetrácii trhu, výpočet PBVL a výpočet PSVL. Ostatné predpoklady akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

Cieľová populácia

- **Akceptujeme** odhadovaný počet pacientov, ktorí bude v roku 2028 užívať Jakavi na výnimku vo výške ■■■. Očakávame podobný počet vzhľadom na to, že v roku 2022 podľa údajov NCZI užívalo Jakavi pre PV 165 pacientov.
- **Akceptujeme** rovnomerný medziročný prírastok pacientov vo výške 5,3 %. Výpočet medziročného nárastu cez CAGR zohľadňuje kumulatívny vplyv rastu medzi rokmi. Výsledný medziročný nárast cez CAGR bol podobný ako priemerný medziročný nárast (5,31 % vs. 5,37 %) medzi rokmi 2016 – 2021.
- **Neakceptujeme** výpočet PBVL. Podľa anglického DR a NICE bude z populácie pacientov intolerantných/rezistentných na HU vhodných na RUX 72 % pacientov. Tento predpoklad vychádza od DR v Anglicku a NICE ho akceptoval [66]. V súlade s anglickým DR a NICE tiež predpokladáme, že vhodných na liečbu bude 72 % pacientov. Predpoklad aplikujeme pre výpočet PBVL.
- **Akceptujeme** pre výpočet PSVL použitie počtu pacientov, ktorí užívajú Jakavi na výnimky. Diskusiu uvádzame nižšie:
 - Neidentifikovali sme dostupné priame informácie o počte PSVL. Pri PV pacienti prežívajú 8 – 14 rokov, podľa FEM pacienti prežijú na BAT ■■■ rokov. Niektorí pacienti z nich nie sú vhodní na liečbu, najmä tí na konci života. V NICE bol použitý predpoklad, že z populácie pacientov intolerantných/rezistentných na HU je 72% pacientov potenciálne vhodných na RUX. Údaj o PSVL je tak možné odvodiť ako súčet pacientov intolerantných/rezistentných na HU za posledných ■■■ rokov (pri zjednodušenom predpoklade o cca stabilnom počte pacientov medzi rokmi). Podľa DR použitej publikácie to je ■■■ pacientov. Pri predpokladanej penetrácii v súlade s NICE na úrovni 50%, by začínalo liečbu z tohto ramena PSVL ■■■ pacientov. Akceptujeme preto použitie ■■■ pacientov, ktorí sú aktuálne na výnimkovej liečbe.
- **Neakceptujeme** predpoklady o penetrácii trhu Jakavi po rozšírení IO. DR neodôvodnil predpokladanú penetráciu RUX. Preferujeme preto aplikovať penetráciu podľa NICE u PBVL, podľa ktorej RUX dosiahne maximálnu penetráciu vo výške 50 % v treťom roku od rozšírenia IO s postupným nábehom – v prvom roku penetrácia vo výške 30 % a v druhom roku 40 %. Pri PSVL v kontexte výnimkovej liečby predpokladáme okamžitý prechod všetkých pacientov na kategorizovanú liečbu.
- V nahrádzanej liečbe pri ramene PBVL predpokladáme, že 50% by liečbu Jakavi dostalo vo výnimkovom režime.

Náklady na liečbu a trvanie liečby

- **Akceptujeme** aplikovanie ■■■ % - ■■■ % zľavy pre lieky Jakavi vo výnimkovom režime.
- **Akceptujeme** použitie údajov zo štúdie RESPONSE-2 pre výpočet priemerných nákladov na jednotlivé balenia.

- **Neakceptujeme** náklady na BAT, ktoré počítajú s nákladom na BU. Nastavenie sme upravili na náklady podľa NIHO nastavenia vo FEM.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na HU v nahrádzanej liečbe. Podľa analýzy, ktorú dodal DR v žiadosti až 100 % pacientov užívalo BAT v kombinácii s HU. Preferujeme preto v dopade na rozpočet zohľadniť užívanie BAT v kombinácii s HU v rovnakom zastúpení, nakoľko to odráža klinickú prax na Slovensku.
- **Neakceptujeme** použitie krivky TTD RUX pre výpočet úbytku pacientov na liečbe RUX, preferujeme použiť krivku TTD RUX po úpravách vo FEM v NIHO nastavení.
Neakceptujeme použitie krivky OS pre výpočet úbytku pacientov na liečbe BAT, preferujeme použiť krivku TTD z ramena RUX. Hoci podľa KM TTD dát po 5 rokoch ostávalo na liečbe BAT 100 % pacientov, akceptovali sme vo FEM predpoklad, že liečba BAT bude v klinickej praxi pokračovať aj naďalej. Použitie krivky OS z FEM by v BIA podhodnotilo čistý dopad, keďže v ramene RUX sa v BIA neaplikuje následná liečba BAT. Za adekvátne preto v kontexte nastavenia rovnakých PFS kriviek vo FEM považujeme použitie rovnakého TTD pre účely BIA.

Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie začínajúcou liečbu Jakavi podľa NIHO

r.	rok	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
1.	Pacienti užíajúci Jakavi na výnimku	100	100	100	100	100
2.	Pacienti intolerantní na HU/rezistentní (switch/kombi terapia) 2024 - 2028	100	100	100	100	100
3.	Z toho 72 % vhodných na RUX (PBVL)	72	72	72	72	72
4.	Odhadovaná penetrácia PBVL	30%	40%	50%	50%	50%
5.	PBVL začínajúci liečbu Jakavi	21	29	36	36	36
	Pacienti začínajúci liečbu Jakavi (r. 1 + r. 5)	121	129	136	136	136

Zdroj: Vlastný výpočet

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Jakavi v tretí rok vo výške 10 mil. eur a čistý dopad Jakavi ako úsporu vo výške 10 mil. eur. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v použitých predpokladoch vo výpočte cieľovej populácie. Podrobné výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov na Jakavi	100	100	100	100	100
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	100	100	100	100	100
Počet liečených pacientov spolu	218	229	235	246	257
náklady na Jakavi pri požadovanej úhrade	100	100	100	100	100
náklady na Jakavi pri nákladovo efektívnej úhrade	100	100	100	100	100
náklady na nahrádzanú liečbu spolu (Jakavi na výnimky a BAT)	100	100	100	100	100
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (čistý = Jakavi - nahrádzaná)	100	100	100	100	100
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	100	100	100	100	100

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

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet liečených pacientov spolu	229	233	244
náklady na Jakavi pri požadovanej úhrade	■	■	■
náklady na Jakavi pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu spolu (BAT a Jakavi na výnimky)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií 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	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
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 vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je 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 a 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 štúdií RESPONSE, RESPONSE-2 a MAJIC-PV pri veľmi nezrelých dátach v ukazovateľoch OS a PFS poukazujú na podobnú účinnosť RUX v porovnaní s komparátorom BAT. Prínos RUX preukázal predovšetkým pri kontrole hematokritu a veľkosti sleziny v štúdiách RESPONSE a RESPONSE-2. Bezpečnostný profil medzi RUX a BAT sa výrazne nelíšil ani v jednej zo štúdií, ktoré boli predmetom hodnotenia, avšak je nutné podotknúť vysoký podiel pacientov s nadobudnutím rezistencie alebo intolerancie na HU, ktorá tvorila väčšinu liečby v ramene BAT. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie RUX. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach RUX.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho rozšírenia IO RUX na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012) [48]

Hradenie RUX ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6. Keďže je liečba RUX podávaná p.o., neboli identifikované skupiny pacientov, ktorí by mali problém fyzicky sa dostať k danému liečivu a jeho administrácii.

Podľa organizácie MPN Voice and Leukaemia Care neexistujú potenciálne problémy týkajúce sa rovnosti, ktoré by mali byť zohľadnené v prípade hodnotenej indikácie a liečiva.

7.2. Organizačné aspekty

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

RUX je p.o. podávaným liečivom a je predpisovaný na lekársky predpis špecialistom podľa požadovaného preskripčného obmedzenia (t.j. HEM, ONK). Liek je vydávaný pacientom vo verejnej lekárni a liečba prebieha v domácom prostredí. Uvedené nepredstavuje dodatočnú organizačnú záťaž pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009) [25]

Podľa návrhu IO môže RUX predpisovať špecialista (t.j. HEM, ONK). Predpokladáme, že keďže je PV zriedkavým ochorením, počiatkové diagnostiky ochorenia si môžu vyžadovať návštevu odborníkov v špecializovaných ambulanciách vo väčších mestách.

Liečbu s RUX má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov. Pred začatím liečby sa musí vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek. Pokým nie sú dávky RUX stabilizované, je potrebné každé 2 – 4 týždne monitorovať a kompletne vyšetriť krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek, a následne podľa klinickej indikácie. RUX je liekom s dávkovaním, ktoré je možné zintenzívniť, ak si to liečba pacienta vyžaduje. Ak sa jeho účinnosť považuje za nedostatočnú a hodnoty krvného obrazu sú adekvátne, môžu sa dávky zvýšiť maximálne o 5 mg dvakrát denne až po maximálnu dávku 25 mg dvakrát denne. Začiatočná dávka sa nesmie zvyšovať počas prvých štyroch týždňov liečby a potom nie častejšie ako v 2-týždňových intervaloch [25].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017) [48]

Podľa spoločnosti MPN Voice and Leukaemia Care je RUX pre pacientov dôležitou možnosťou zníženie miery nežiadúcich účinkov v porovnaní s dostupnou liečbou. Avšak, na základe údajov o komparatívnej bezpečnosti z klinických štúdií sa bezpečnostný profil medzi RUX a BAT výrazne nelíši.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201) [48]

Predpokladáme, že bariéry v rovnosti v prístupe k RUX sú rovnaké ako v každej liečbe, ktorá je viazaná na predpis špecialistom, nakoľko je hodnotený liek podávaný p.o..

Pacienti zo spoločnosti MPN Voice and Leukaemia Care sa vyjadrili, že v prípade HU, sa liečba kvôli potenciálnym kanceróznym účinkom odkladá u mladých ľudí, až kým sa im symptómy a celkový stav nezhoršia. Na základe predmetného IO pacienti musia byť liečení v 1. línii s HU. Z toho dôvodu je pravdepodobné, že liečba RUX nebude dostupná pre pacientov v mladšom veku.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016) [48]

Spoločnosť MPN Voice and Leukaemia Care v hodnotení NICE uvádza vyjadrenia pacientov, ktorí mali možnosť absolvovať liečbu s RUX a porovnať ju s predchádzajúcou liečbou niektorým z komparátorov. V patientskom vstupe

sa vyjadrujú jednoznačne v prospech RUX. Pacienti zhodnotili vyššiu celkovú aktivitu, prírastok hmotnosti, vyššiu úroveň socializácie a životného komfortu. Pacienti netrpia pruritom, v niektorých prípadoch im RUX zlepšil indikáciu splenomegálie. Symptóm únavy naďalej evidujú, ale v oveľa nižšej miere.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Predpokladáme, že by pacienti mali porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiaduce účinky lieku. Ďalej je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepší a skvalitní život; ako dlho bude nutné liečivo užívať a aké sú mílniky a ciele liečby.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [25]

RUX sa podľa IO má podávať dospelým pacientom s PV. U gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne dáta o použití RUX. Štúdie na zvieratách preukázali, že je RUX embryotoxický a fetotoxický. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby s RUX používať účinnú antikoncepciu. Jakavi sa nemá používať počas dojčenia, preto musí byť pred začiatkom liečby s RUX dojčenie ukončené. Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie RUX do materského mlieka.

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 informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. 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

Autori: Mgr. Viktor Varga, PhD.
Viktória Mailan Doanová, B.Sc.

Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.
Mgr. Filip Tomek

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Varga V., Doanová V., Kozák D., Tomek F.: Liečivo ruxolitinib (Jakavi) na liečbu dospelých pacientov s polycytémiou vera s rezistenciou alebo intoleranciou na hydroxyureu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 63; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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] Nature Portfolio; Pluripotent stem cells articles from across Nature Portfolio. Dostupné na: <https://www.nature.com/subjects/pluripotent-stem-cells>. Použité dňa: 29.1.2024.
- [2] CIRM; Stem Cell Key Terms. Dostupné na: <https://www.cirm.ca.gov/patients/stem-cell-key-terms/>. Použité dňa: 29.01.2024.
- [3] Solen; Hatalová A, Wild A., Vallová A, Guman T, Hlebašková M, Chudej J, Flochová E, Váleková L, Lukáčová L.: Odporúčania pre manažment pacientov s polycytémiou vera v Slovenskej republike. Onkológia. Supl., 2022. 17(S1):3-15.
- [4] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Jakavi a jeho prílohy; ID konania: 31304. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31304>.
- [5] UpToDate; Tefferi A: Overview of the myeloproliferative neoplasms. Dostupné na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-myeloproliferative-neoplasms?topicRef=4517&source=see_link. Použité dňa: 29.01.2024.
- [6] Barbui T, Carobbio A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Rodeghiero F, Randi ML, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Bertozzi I, Casetti I, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Tefferi A. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. Blood. 2014 Nov 6;124(19):3021-3. doi: 10.1182/blood-2014-07-591610.
- [7] UpToDate; Tefferi A: Clinical manifestations and diagnosis of polycythemia vera. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-polycythemia-vera>. Použité dňa: 7.2.2024.
- [8] Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, Del Curto C, Pietra D, Vanelli L, Bernasconi P, Pascutto C, Cazzola M, Morra E, Lazzarino M. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. Blood. 2008;111(7):3383.
- [9] Juvonen E, Ikkala E, Fyhrquist F, Ruutu T. Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin. Blood. 1991;78(11):3066.
- [10] Arcasoy MO, Degar BA, Harris KW, Forget BG. Familial erythrocytosis associated with a short deletion in the erythropoietin receptor gene. Blood. 1997 Jun 15;89(12):4628-35.
- [11] Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. Semin Hematol. 1975 Oct;12(4):339-51.
- [12] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [13] ESMO; Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. doi: 10.1093/annonc/mdv203.
- [14] MZ SR; Schváléné nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>. Použité dňa: 12.02.2024.
- [15] UpToDate; Tefferi A. Polycythemia vera and secondary polycythemia: Treatment and prognosis. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/polycythemia-vera-and-secondary-polycythemia-treatment-and-prognosis>. Použité dňa: 13.02.2024.
- [16] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjian JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi G, Kroeger N, Griesshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018 May;32(5):1057-1069. doi: 10.1038/s41375-018-0077-1.
- [17] Barbui T, Passamonti F, Accorsi P, Pane F, Vannucchi AM, Velati C, Gale RP, Tura S, Barosi G. Evidence- and consensus-based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera. Leukemia. 2018 Sep;32(9):2077-2081. doi: 10.1038/s41375-018-0199-5.
- [18] Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, Deininger MW, Fletcher CD, Gerds AT, Gojo I, Gotlib J, Gundabolu K, Hobbs G, McMahon B, Mohan SR, Oh S, Padron E, Papadantonakis N, Pancari P, Podoltsev N, Rampal R, Ranheim E, Reddy V, Rein LAM, Scott B, Snyder DS, Stein BL, Talpaz M, Verstovsek S, Wadleigh M, Wang ES, Bergman MA, Gregory KM, Sundar H. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Oct;15(10):1193-1207. doi: 10.6004/jnccn.2017.0157.
- [19] Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, Ghirardi A, Rossi E, Ciceri F, Bonifacio M, Iurlo A, Palandri F, Benevolo G, Pane F, Ricco A, Carli G, Caramella M, Rapezzi D, Musolino C, Siragusa S, Rumi E, Patriarca A, Cascavilla N, Mora B, Cacciola E, Mannarelli C, Loscocco GG, Guglielmelli P, Betti S, Lunghi F, Scaffidi L, Bucelli C, Vianelli N, Bellini M, Finazzi MC, Tognoni G, Rambaldi A. Ropogeninterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021 Mar;8(3):e175-e184. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30373-2.

- [20] Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, Penka M, Hrubisko M, Kusec R, Egyed M, Griesshammer M, Podolak-Dawidziak M, Hellmann A, Klymenko S, Niculescu-Mizil E, Petrides PE, Grosicki S, Sever M, Cantoni N, Thiele J, Wolf D, Gisslinger H. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. 2018 Jul 30. doi: 10.1111/ejh.13156.
- [21] Yang LP, Keating GM. Ruxolitinib: in the treatment of myelofibrosis. *Drugs*. 2012 Nov 12;72(16):2117-27. doi: 10.2165/11209340-000000000-00000.
- [22] Becker H, Engelhardt M, von Bubnoff N, Wäsch R. Ruxolitinib. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:249-57. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_16.
- [23] Mughal TI, Girnius S, Rosen ST, Kumar S, Wiestner A, Abdel-Wahab O, Kiladjian JJ, Wilson WH, Van Etten RA. Emerging therapeutic paradigms to target the dysregulated Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2014 Sep;55(9):1968-79. doi: 10.3109/10428194.2013.863307.
- [24] Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, Engelhardt M, Zeiser R, von Bubnoff N, Wäsch R. Ruxolitinib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:119-132. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_6.
- [25] EMA; Jakavi – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa: 13.02.2024.
- [26] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2024 – 31.3.2024 – Časť A. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202403>. Použité dňa: 08.03.2024.
- [27] NICE; Ruxolitinib for treating polycythaemia vera. Technology appraisal guidance (TA921). Publikované 10/2023.
- [28] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Jakavi 5 mg). Kód SÚKL: 0194117. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0194117. Použité dňa: 11.03.2024.
- [29] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Jakavi 15 mg). Kód SÚKL: 0194120. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0194120. Použité dňa: 11.03.2024.
- [30] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Jakavi 20 mg). Kód SÚKL: 0194123. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0194123. Použité dňa: 11.03.2024.
- [31] EMA; Pegasys – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Použité dňa: 16.02.2024.
- [32] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Anagrelide Glenmark 0,5 mg. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=6804C. Použité dňa: 16.02.2024.
- [33] DR; Analýza údajov o cytoredukčnej liečbe PV v SR, Iné podania.
- [34] NCZI, Účet poistenca – Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (2022). Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx. Použité dňa: 14.02.2024.
- [35] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>. Použité dňa: 16.02.2024.
- [36] ClinicalTrials; Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial). Dostupné na: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243944>. Použité dňa: 18.03.2024.
- [37] ClinicalTrials; Ruxolitinib Efficacy and Safety in Patients With HU Resistant or Intolerant Polycythemia Vera vs Best Available Therapy. (RESPONSE-2). Dostupné na: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038036>. Použité dňa: 18.03.2024.
- [38] ISRCTN Registry; Best available therapy versus JAK Inhibition in patients with high risk polycythaemia vera or essential thrombocythaemia who are resistant or intolerant to hydroxycarbamide. Dostupné na: <https://www.isrctn.com/ISRCTN61925716>. Použité dňa: 14.03.2024.
- [39] Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002.
- [40] Passamonti F, Palandri F, Saydam G, Callum J, Devos T, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Zor E, Zuurman M, Gilotti G, Zhang Y, Griesshammer M. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *Lancet Haematol*. 2022 Jul;9(7):e480-e492. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00102-8.
- [41] Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, Fox S, Ailts I, Dueck AC, Geyer HL, Mesa RA, Dunn WG, Nadezhdin E, Curto-Garcia N, Green A, Wilkins B, Coppell J, Laurie J, Garg M, Ewing J, Knapper S, Crowe J, Chen F, Koutsavlis I, Godfrey A, Arami S, Drummond M, Byrne J, Clark F, Mead-Harvey C, Baxter EJ, McMullin MF, Mead AJ. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for

Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3534-3544. doi: 10.1200/JCO.22.01935.

[42] Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, Fox S, Ailts I, Dueck AC, Geyer HL, Mesa RA, Dunn WG, Nadezhdin E, Curto-Garcia N, Green A, Wilkins B, Coppell J, Laurie J, Garg M, Ewing J, Knapper S, Crowe J, Chen F, Koutsavlis I, Godfrey A, Arami S, Drummond M, Byrne J, Clark F, Mead-Harvey C, Baxter EJ, McMullin MF, Mead AJ. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial - PROTOCOL. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3534-3544. doi: 10.1200/JCO.22.01935

[43] Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, Mesa R, Miller CB, Passamonti F, Durrant S, Griesshammer M, Kirito K, Besses C, Moiraghi B, Rumi E, Rosti V, Blau IW, Francillard N, Dong T, Wroclawska M, Vannucchi AM, Verstovsek S. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020 Mar;7(3):e226-e237. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30207-8.

[44] Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7.

[45] Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjian JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644.

[46] Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, Fox S, Ailts I, Dueck AC, Geyer HL, Mesa RA, Dunn WG, Nadezhdin E, Curto-Garcia N, Green A, Wilkins B, Coppell J, Laurie J, Garg M, Ewing J, Knapper S, Crowe J, Chen F, Koutsavlis I, Godfrey A, Arami S, Drummond M, Byrne J, Clark F, Mead-Harvey C, Baxter EJ, McMullin MF, Mead AJ. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial – SUPPLEMENTARY MATERIAL. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3534-3544. doi: 10.1200/JCO.22.01935.

[47] Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, Mesa R, Miller CB, Passamonti F, Durrant S, Griesshammer M, Kirito K, Besses C, Moiraghi B, Rumi E, Rosti V, Blau IW, Francillard N, Dong T, Wroclawska M, Vannucchi AM, Verstovsek S. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study - SUPPLEMENTARY MATERIAL. *Lancet Haematol*. 2020 Mar;7(3):e226-e237. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30207-8.

[48] NICE; Ruxolitinib for treating polycythaemia vera. Technology appraisal guidance (TA921) – COMMITTEE PAPERS. Publikované 10/2023.

[49] DR; Farmako-ekonomický model k lieku Jakavi; ID konania: 31304. Dodané prostredníctvom neverejnej časti „Iné podania.“

[50] Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Al-Kali A, Ketterling RP, Hanson CA, Pardanani A. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jan;87(1):25-33. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.001.

[51] Mead AJ, Butt NM, Nagi W, Whiteway A, Kirkpatrick S, Rinaldi C, Roughley C, Ackroyd S, Ewing J, Neelakantan P, Garg M, Tucker D, Murphy J, Patel H, Bains R, Chiu G, Hickey J, Harrison C, Somerville TCP. A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study. *Ther Adv Hematol*. 2022 Mar 28;13:20406207221084487. doi: 10.1177/20406207221084487.

[52] Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, Hu S, Ma J, Pierce S, Zuo W, Carballo-Zarate AA, Yin CC, Tang Z, Li S, Medeiros LJ, Verstovsek S, Bueso-Ramos CE. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica*. 2017 Sep;102(9):1511-1518. doi: 10.3324/haematol.2017.165795.

[53] Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (TA 386). Publikované 03/2016

[54] NICE; Ruxolitinib for treating polycythaemia vera (review of TA356) [ID5106], Committee Papers – FINAL DRAFT GUIDANCE. Publikované 10/2023.

[55] Alvarez-Larrán A, Garrote M, Ferrer-Marín F, Pérez-Encinas M, Mata-Vazquez MI, Bellosillo B, Arellano-Rodrigo E, Gómez M, García R, García-Gutiérrez V, Gasior M, Cuevas B, Angona A, Gómez-Casares MT, Martínez CM, Magro E, Ayala R, Del Orbe-Barreto R, Pérez-López R, Fox ML, Raya JM, Guerrero L, García-Hernández C, Caballero G, Murillo I, Xicoy B, Ramírez MJ, Carreño-Tarragona G, Hernández-Boluda JC, Pereira A; MPN Spanish Group (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas). Real-world analysis of main clinical outcomes in patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib or best available therapy after developing resistance/intolerance to hydroxyurea. *Cancer*. 2022 Jul 1;128(13):2441-2448. doi: 10.1002/cncr.34195.

[56] Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, Finke C, Begna KH, Elliott MA, Hook CC, Wolanskyj AP, Patnaik MM, Hanson CA, Ketterling RP, Sirhan S, Pardanani A, Gangat N, Busque L, Tefferi A. 2023 Mayo Clinic Patients With

Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. Mayo Clin Proc. 2019 Apr;94(4):599-610. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.022.

[57] NICE; Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 2 previous therapies (TA772); Publikované 02/2022.

[58] NICE; Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement (TA722); Publikované 08/2021.

[59] Hernández Alava MP, Steve; Wailoo, Allan. Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from an English Population Study.: Health Economics and Decision Science, School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK, 2022.

[60] Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Abraham P, Lord-Bessen J, Tang D, Guo S, Ye X, Harrison CN. Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial. Hemasphere. 2021 Apr 29;5(5):e553. doi: 10.1097/HS9.0000000000000553.

[61] Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, Kim R, Hadfield A, Middleton C, Rider A, Walter RB. A real-world, cross-sectional, community survey of symptoms and health-related quality of life of adults with acute myeloid leukemia. Future Oncol. 2019 Jun;15(16):1895-1909. doi: 10.2217/fon-2018-0842.

[62] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.

[63] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2024 – 31.1.2024; Časť I: Abecedný zoznam liekov;
<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202401>

[64] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Uverejnené 28.11.2023. Dostupné na:
<https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>

[65] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2024 – 30.4.2024 – Časť A. Dostupné na:
<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202404>. Použité dňa: 17.04.2024.

[66] NICE; Resource impact report: Ruxolitinib for treating polycythaemia vera (TA921); použité v 04/2024;
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta921/resources/resource-impact-report-pdf-13193386237>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva RUX v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom žiadnej výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a žiadnej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.