

Liečivo asciminib (Scemblix) na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

29052, 29053

ATC skupina:

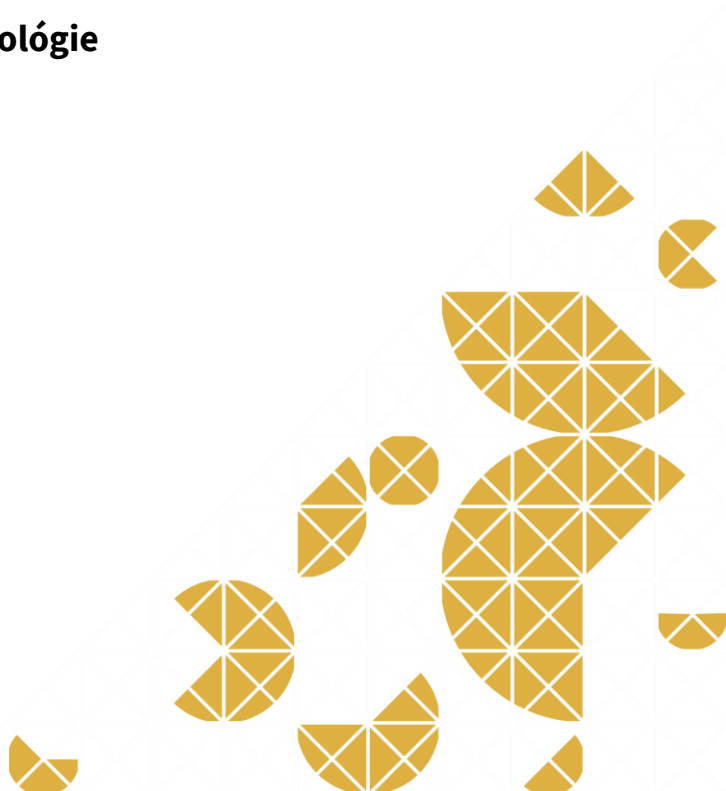
L01EA06

ŠÚKL kód:

1990E, 1988E

Publikované dňa:

18.10.2024

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: ZHL87

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritériá	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	16
3.4. Opis intervencie (B0001)	16
3.5. Registrácia technológie (A0020)	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	17
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	17
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	18
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	19
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	19
4.2. Výsledky účinnosti	20
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	25
4.4. Výsledky bezpečnosti	25
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	28
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	28
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	29
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	30
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	31
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	31
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	31
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	32
7.1. Etická analýza	32
7.2. Organizačné aspekty	33
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	33
7.4. Právne aspekty	33
8. Zdroje	35
9. Apendix	37
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	37
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	37

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Zastúpenie liečiv v 3. línii liečby pacientov s CP-CML s Ph+ podľa prieskumu dodaného DR	17
Tabuľka 3: Počet pacientov liečených v roku 2023 komparátormi v predmetnej indikácii (d. g. C92.10 a C92.11) podľa dát NCZI	18
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	19

Obrázky

Obrázok 1: Vznik chromozómu Philadelphia.....	15
Obrázok 2: Liečba pacientov v chronickej fáze CML podľa ESMO	16
Obrázok 3: Štúdie zahrnuté v neukotvenom MAIC	20
Obrázok 4: Výsledky morbidít v štúdií ASCSEMBL: pravdepodobnosť dosiahnutia MMR v 24., 96. a 156. týždni.....	21
Obrázok 5: Výsledky morbidít MMR v MAIC: A - ASC a PON, B - ASC a DAS.....	21
Obrázok 6: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie MMR ASC s PON a úprava ESS pre potreby MAIC.....	22
Obrázok 7: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie MMR ASC s DAS a úprava ESS pre potreby MAIC	22
Obrázok 8: Kaplan-Meirove (KM) krivky TTD pre ASC pred adjustáciou a po adjustácii pre potreby MAIC s PON	22
Obrázok 9: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie TTD ASC s PON a úprava ESS pre potreby MAIC	23
Obrázok 10: KM krivky TTD pre ASC pred adjustáciou a po adjustácii pre potreby MAIC s NIL	23
Obrázok 11: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie TTD ASC s NIL a úprava ESS pre potreby MAIC.....	23
Obrázok 12: KM krivky TTD pre ASC pred adjustáciou a po adjustácii pre potreby MAIC s DAS	24
Obrázok 13: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie TTD ASC s DAS a úprava ESS pre potreby MAIC.....	24
Obrázok 14: AEs pri liečbe ASC v štúdií ASCSEMBL z DCO po 156 týždňoch	25
Obrázok 15: Naivné porovnanie výskytu AEs v štúdiách zahrnutých v MAIC.....	26

Použité skratky

AEs	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
ALT	Alanínaminotransferáza
AML	Akútna myelocytová leukémia
AP-CML	Akcelerovaná fáza CML
ASC	Asciminib
ASCT	Alogénna transplantácia kmeňových buniek, Allogenic Stem Cell Transplantation
AST	Aspartátaminotransferáza
BIA	Dopad na rozpočet, z angl. Budget Impact Analysis
BOS	Bozutinib
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve, z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CML	Chronická myelocytová leukémia
CP-CML	Chronická fáza chronickej myelocytovej leukémie
DAS	Dazatinib
DCO	Zber údajov, z angl. Data Cut-off
DSU	Jednotka na podporu rozhodnutí, z angl. Decision Support Unit
ELTS	z angl. EUTOS Long Term Survival Score
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EQ-5D-5L VAS	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede na vizuálnej analógovej stupnici, z angl. The EuroQol Five-dimensions Visual Analogue Scale
ERG	Skupina hodnotiaca dôkazy, z angl. Evidence Review Group
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
ESS	Efektívna vzorka pacientov, z angl. Effective Sample Size
EUTOS	z angl. European Treatment Outcome Study
FEM	Farmako-ekonomický model
FISH	Fluorescenčná in-situ hybridizácia, z angl. Fluorescence in situ Hybridization
HRQOL	Všeobecná kvalita života spojená so zdravím, z angl. Health-related Quality of Life

IO	Indikačné obmedzenie
IPD	Individuálne patientske dáta
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním, z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison
MDASI-CML	Dotazník kvality života M.D. Anderson Symptom Inventory pre ochorenie CML, 13 otázok ohľadom najčastejších symptómov
MMR	Dosiahnutie hlbkej molekulovej odpovede, z angl. Major Molecular Response
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIL	Nilotinib
OS	Celkové prežívanie, za angl. Overall Survival
PCR	Polymerázová reťazová reakcia, z angl. Polymerase Chain Reaction
PD	Čas po progresii ochorenia, z angl. Progressed Disease
Ph	Chromozóm Philadelphia
PON	Ponatinib
SCT	Transplantácia kmeňových buniek, z angl. Stem Cell Transplantation
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TKI	Inhibítory tyrozínkinázy
TTD	Čas do ukončenia liečby, z angl. Time to Treatment Discontinuation

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 Scemblix v indikácii na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy liečby. Držiteľ registrácie (DR) nepredložil dôkazy o účinnosti liečiva asciminib s dostatočnou validitou voči relevantným komparátorom a nepreukázal jeho lepšiu alebo podobnú účinnosť. DR zároveň použil neštandardnú metódu modelovania s použitím výhradne surogátnych ukazovateľov, ktorého validitu nepovažujeme za dostatočnú pre hodnotenie nákladovej efektívnosti. Liek nespĺňa kritériá podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Chronická myelocytová leukémia (CML) je pomalé chronické nádorové ochorenie, ktoré postihuje myeloidné bunky z ktorých sa za normálnych okolností vyvíjajú zrelé krvné bunky. Pri CML dochádza k neregulovanému rastu myeloidných prekursorových buniek v rôznom štádiu vývoja. Vznik ochorenia súvisí s recipročnou translokáciou génov medzi chromozómami 9 a 22, ktorú nazývame chromozóm Philadelphia (Ph). Chronická fáza ochorenia (CP-CML) je dobre kontrolovateľná perorálnymi liekmi a očakávaná dĺžka života novodiagnostikovaných pacientov v tejto fáze sa v súčasnosti približuje veku prežívania bežnej populácie. CP-CML môže prejsť do akcelerovanej alebo blastovej fázy, čo sú agresívnejšie formy ochorenia s horšou prognózou a končia sa smrťou pacienta.
- Hodnotené liečivo:
 - **asciminib (ASC).**
- Komparátormi sú liečivá:
 - **ponatinib (PON),**
 - **nilotinib (NIL),**
 - **dazatinib (DAS).**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **DR ako dôkaz klinického prínosu ASC voči komparátorom predložil neukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC). Na základe dôkazov predložených DR nepovažujeme prínos ASC voči komparátorom za preukázaný.**

Neukotvené MAIC porovnávalo účinnosť voči všetkým komparátorom v ukazovateli čas do ukončenia liečby (z angl. Time to Treatment Discontinuation, TTD) a voči PON a DAS v ukazovateli dosiahnutia hlbokej molekulovej odpovede (z angl. Major Molecular Response, MMR) po 6 mesiacoch a voči PON aj po 12 mesiacoch.

- MMR – súčasťou MAIC nebol žiadny dôkaz účinnosti ASC voči NIL v dosiahnutí MMR a DR predpokladal rovnakú účinnosť DAS a NIL, bez predloženia dôkazu tohto predpokladu. V MAIC nebolo porovnanie voči DAS a NIL po 12 mesiacoch.
- TTD - medián TTD ASC (15,5 mesiacov) bol významne kratší ako pri PON (32,1 mesiacov). DR teda nepreukázal, že ASC má významne lepšiu alebo aspoň rovnakú účinnosť ako PON.

Z dôvodu nízkej validity predloženého neukotveného MAIC neakceptujeme jeho použitie na vyvodenie záverov o klinickej účinnosti ASC voči komparátorom PON, NIL a DAS.

Podrobná diskusia k validite predloženého MAIC je v kapitole 4.5. Nízka interná aj externá validita MAIC vyplýva predovšetkým z:

- Veľkosti efektívnych vzoriek pacientov (z angl. Effective Sample Size, ESS) boli významne znížené (■) v porovnaní s pôvodnou patientskou populáciou ASC, čo mohlo viesť k tomu, že výsledky mohli byť poháňané len malým počtom pacientov.

- Porovnanie ASC nebolo v MAIC vykonané pre všetky relevantné ukazovatele morbidity voči všetkým relevantným komparátorom. Na základe chýbajúceho porovnania účinnosti ASC voči NIL, DR predpokladal rovnakú účinnosť NIL a DAS v ukazovateli MMR, bez predloženia dôkazov pre tento predpoklad. DR pritom rovnakú účinnosť NIL a DAS v ukazovateli TTD nepredpokladá.
- Pri niektorých porovnaníach bolo párovanie populácie uskutočnené len na malý počet faktorov, ktoré mohli ovplyvniť dáta. Výsledky pred úpravou a po úprave pre MAIC, obzvlášť pri párovaní na nízky počet faktorov, sú veľmi podobné a nie je teda možné vylúčiť, že bolo párovanie robené pre menej relevantné faktory.
- Dlhodobý prínos ASC je odvodzovaný z nezrelých dát na základe dosiahnutia MMR po 6 mesiacoch liečby. Dlhodobý prínos je spojený významnou neistotou, nakoľko výsledky ASC sú významne odlišné v závislosti s porovnávaným komparátorom.
- NIHO vo všeobecnosti akceptuje MAIC ako dôkaz s vysokou mierou neistoty. Neukotvené MAIC má totiž samo osebe veľmi nízku validitu. Niektoré zahraničné HTA agentúry, napríklad Jednotka na podporu rozhodnutí (z angl. Decision Support Unit, DSU) pre NICE ho dokonca neakceptuje ako dôkaz za žiadnych okolností z dôvodu nízkej validity.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Neakceptujeme predložený farmako-ekonomický model (FEM) s modelovaním klinickej účinnosti výhradne cez surogátne ukazovatele, nakoľko DR ani v odpovedi na výzvu dostatočne nepreukázal opodstatnenosť ich použitia. Metódu modelovania považujeme za neštandardnú s nedostatočnou validitou pre hodnotenie nákladovej efektívnosti.**

Celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS) bolo modelované cez surogátne ukazovatele MMR a TTD. TTD bolo exponenciálnou funkciou extrapolované na základe Kaplan-Meierových (KM) dát pre ASC a na základe mediánu TTD z rôznych štúdií pre komparátory. Modelovanie OS bolo ovplyvnené dosiahnutím MMR po 6 mesiacoch v klinických štúdiách. Čas po progresii ochorenia (z angl. Progressed Disease, PD) bol odvodený z OS, z ktorého bolo odčítaných 6 mesiacov, čo DR považuje za priemerný čas strávený v blastovej fáze a 10 mesiacov, čo je priemerný čas strávený v akcelerovanej fáze ochorenia.

Dáta na základe ktorých bol odvodený odhad dlhodobého prínosu v OS porušovali predpoklad proporčného rizika a došlo k prekríženiu kriviek OS pacientov, ktorí dosiahli a ktorí nedosiahli MMR po 6 mesiacoch liečby ASC čo môže naznačovať len dočasný vplyv MMR na OS. Taktiež použitá extrapolácia nemala dobrú vizuálnu zhodu s KM krivkami MMR pre ASC. Ich použitie preto nepovažujeme za vhodné na odvodenie dlhodobého prínosu a neakceptujeme ich použitie na modelovanie.

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť ASC voči komparátorom podľa NIHO.

Dopad na rozpočet

- **Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť ASC voči komparátorom podľa NIHO a preto sa k dopadu na rozpočet podľa NIHO a k miere neistoty nevyjadrujeme.**

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	30.06.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.07.2023
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	11.09.2024 - 04.10.2024 (10.09.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 04.10.2024)
Vydanie NIHO hodnotenia	18.10.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	79 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	469 dní

¹ Zákonomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronická myelocytová (myeloická) leukémia (CML), BCR/ABL-pozitívna • MKCH-10²: C92.1- <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scemblix je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy. <p>Hradená liečba sa môže indikovať na Klinike hematológie a transfuziológie v Univerzitetnej nemocnici Bratislava - Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, na Klinike onkohematológie v Národnom onkologickom ústave v Bratislave, na Klinike hematológie a onkohematológie v Univerzitetnej nemocnici L. Pasteura v Košiciach, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D.Roosevelta v Banskej Bystrici, na Klinike hematológie a transfuziológie v Univerzitetnej nemocnici v Martine, na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana v Prešove.</p> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: HEM (hematológ), ONK (onkológ)</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Asciminib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Ponatinib Nilotinib Dazatinib</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival, celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMR (z angl. Major Molecular Response, hlboká molekulová odpoveď) • TTD (z angl. Time to Treatment Discontinuation, čas do ukončenia liečby) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

⁴ [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.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielného prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkým platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet, technický report k sieťovej meta-analýze a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶, CADTH⁷).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 20.08.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 04.09.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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?
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?

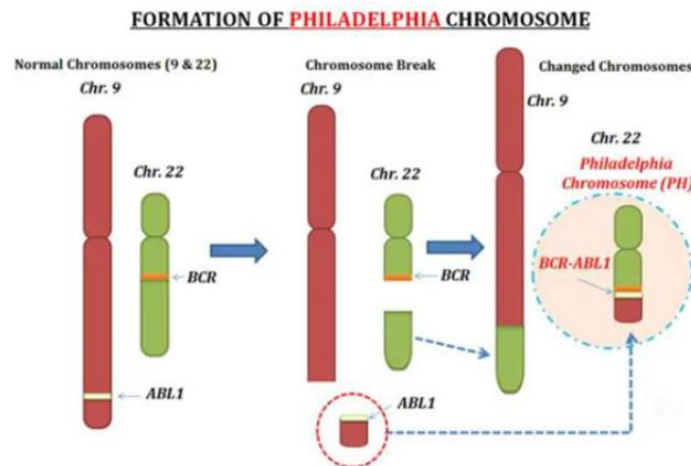
3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Chronická myelocytová (myeloická/myeloidná) leukémia (CML, z angl. Chronic Myeloid Leukemia) je nádorové ochorenie, ktoré postihuje myelocyty v kostnej dreni, z ktorých sa za normálnych okolností vyvíjajú zrelé krvné bunky. Vznik ochorenia súvisí s recipročnou translokáciou génov medzi chromozómami 9 a 22, t(9;22)(q34;q11), ktorú nazývame chromozóm Philadelphia (Ph). Na translokácii sa podieľa protoonkogén ABL, normálne lokalizovaný na chromozóme 9 a gén, ktorý vstupuje do translokácie na chromozóme 22 sa označuje ako „breakpoint cluster region“ (BCR). Gén ABL kóduje tyrozínkinázu, ktorej aktivita sa spojením s génom BCR výrazne zvyšuje. Pri translokácii génov dochádza k spojeniu BCR a ABL génov za vzniku nového fúzneho génu BCR::ABL, ktorý kóduje chimérický proteín označovaný ako p210 (Obrázok 1). Tento proteín so svojou tyrozínkinázovou aktivitou hrá dôležitú úlohu v neoplastickej transformácii pluripotentných kmeňových buniek, čo je príčinou neregulovaného rastu myeloidných prekursorových buniek a produkcie nadmerného množstva neutrofilov, eozinofilov a bazofilov v kostnej dreni.

Obrázok 1: Vznik chromozómu Philadelphia



Zdroj: [1]

Závažnosť a symptómy [1]

Pri CML sa rozlišujú tri základné fázy:

- chronická fáza (z angl. Chronic Phase CML, CP-CML) je dobre kontrolovaná perorálnymi liekmi takmer vo všetkých prípadoch a očakávaná dĺžka života novodiagnostikovaných pacientov v tejto fáze sa v súčasnosti približuje veku prežívania bežnej populácie,
- akcelerovaná fáza (z angl. Accelerated Phase CML, AP-CML) je agresívnejšia forma, pri ktorej dochádza ku zvýšenej proliferácii a pacient horšie reaguje na liečbu,
- blastová fáza má príznaky akútnej myelocytovej leukémie (AML). Môže mať myeloidnú alebo lymfoidnú formu. Časté sú extramedulárne prejavy, infiltrácie kostnej drene a kožné zmeny.

V čase stanovenia diagnózy je takmer 40 % pacientov bez ťažkostí. Symptomatickí pacienti sa sťažujú na únavu, stratu výkonnosti, chudnutie, pocit plnosti po jedle, nechutenstvo a tlak pod ľavým rebrovým oblúkom. Veľkosť sleziny koreluje s leukocytózou. S postupujúcou progresiou ochorenia sa ťažkosti zväčšujú, progreduje zväčšenie sleziny (splenomegália) a pečene (hepatomegália), prejavujú sa príznaky poruchy mikrocirkulácie z hromadenia leukocytov (leukostáza) a poruchy cirkulácie napríklad v pľúcach a centrálnom nervovom systéme. Pri leukocytóze nad $300 \times 10^9/l$ môžu byť prítomné symptómy ako dýchavica, tachypnoe, cyanóza, hučanie v ušiach, závraty až poruchy vedomia a priapizmus. Krvácavé a trombotické komplikácie súvisia s trombocytémiou pri CML. Vzácnne sa ochorenie prejavuje horúčkou a výsevom bolestivých makronodulárnych kožných lézií (tzv. Sweetov syndróm). V akcelerovanej fáze výrazná splenomegália spôsobuje útlakom okolitých orgánov dyspeptické ťažkosti a bolesť pod ľavým rebrovým oblúkom môže byť podmienená infarktmi sleziny. Objavujú sa teploty neinfekčného pôvodu, bolesti kostí a kĺbov. CML sa môže prejavovať aj extramedulárnym postihnutím ktoréhokolvek orgánu, čo môže byť prvou známkou blastovej fázy CML, ktorá svojou manifestáciou pripomína akútnu leukémiu.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

V čase stanovenia diagnózy je približne 85 % ľudí v chronickej fáze CML. Podozrenie na CML vzniká u pacientov so symptómami a/alebo na základe laboratórnych výsledkov. Pacienti s vyššie spomínanými symptómami by mali mať vyšetrené kompletné parametre krvného obrazu buniek vyrábaných v kostnej dreni: leukocytov, erytrocytov a krvných doštičiek. Pri hodnotení leukocytov sa môže v krvi sa spozorovať zvýšený počet leukocytov (20 až $500 \times 10^9/l$) v rôznych štádiách vývoja, ktoré proliferujú v abnormálnom počte s výrazným nárastom bazofilov. V prípade dostatočného množstva leukemických leukocytov získaných z krvi alebo získaných biopsiou z kostnej drene sa zisťuje prítomnosť Ph chromozóm. Pozitívna prítomnosť Ph chromozómu (Ph+) sa vyšetruje konvenčnými metódami cytogenetiky (prúžkovacia analýza metafázických chromozómov buniek kostnej drene) alebo

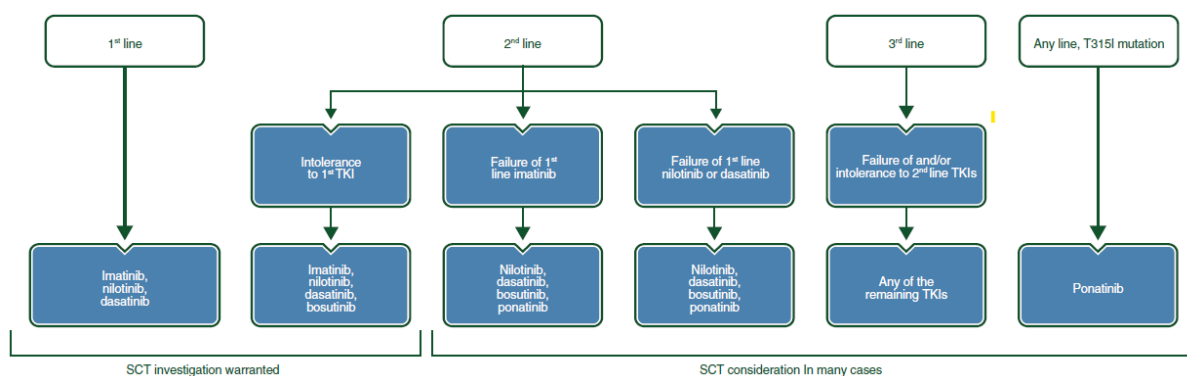
molekulovými metódami, vrátane polymerázovej reťazovej reakcie (z angl. Polymerase Chain Reaction, PCR) a fluorescenčnou in-situ hybridizáciou (FISH) [1, 2].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Pri predpísaní liečby by mala mať stanovená fáza ochorenia a zhodnotený prognostický index (v angl. Relative Risk) na základe veku, klinického vyšetrenia a hematologických ukazovateľov. Medzi používané prognostické indexy patria: Sokalovo skóre, EUTOS skóre (z angl. European Treatment Outcome Study), ELTS skóre (z angl. EUTOS Long Term Survival Score) a Hasfordovo skóre [1, 3].

Štandardom liečby novodiagnostikovaných pacientov s CP-CML, okrem tehotných žien, sú inhibítory tyrozínkinázy (TKI). K prvej generácii TKI patrí imatinib, medzi liečivá druhej generácie patria dasatinib (DAS), nilotinib (NIL) a bosutinib (BOS) a do tretej generácie patrí ponatinib (PON). Jednotlivé liečivá podľa línie liečby CP-CML na základe odporúčaní Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) sú na obrázku nižšie (Obrázok 2). Odporúčania pre manažment pacientov s CML v Slovenskej republike vychádzajú do veľkej miery z odporúčaní ESMO [4]. V prípade zlyhania odpovede na TKI sa môže byť zvolená liečba alternatívnym TKI, prípadne je možné zvážiť alogenickú transplantáciu kmeňových buniek (z angl. Allogeneic Stem Cell Transplantation, ASCT), zvlášť v prípade zlyhania viac ako 2 TKI. ASCT je jediná kuratívna možnosť pacientov s CML, neodporúča sa však pacientom s pokročilým ochorením a vysokým transplantačným rizikom. Pri zvýšenom prognostickom riziku sa už v prvej línii používajú liečivá druhej generácie. Rezistencia na liečbu liečivami je daná ďalšími mutáciami väzbového miesta BCR::ABL [1, 3]

Obrázok 2: Liečba pacientov v chronickej fáze CML podľa ESMO



Vysvetlivky: SCT – transplantácia kmeňových buniek (z angl. Stem Cell Transplant)

Zdroj: [3]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Ascimib (ASC) je cytostatikum a inhibítor BCR-ABL tyrozínkinázy. Odporúčaná dávka podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) je 40 mg dvakrát denne približne v 12-hodinových intervaloch. Dávka sa môže upravovať na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti, znížená dávka je 20 mg dvakrát denne [5]. Dávkovanie DR vo farmakoekonomickom rozbere (FER) je v súlade s SPC [1].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Asciminib bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou (z angl. European Medicines Agency, EMA) 08/2022 na liečbu dospelých pacientov s CML s Ph+ v chronickej fáze, ktorí boli liečení aspoň dvoma TKI. Asciminib má v predmetnej indikácii orphan deznáciu v Európe [6].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Scemblix nie je kategorizovaný [7].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu cenu vo verejnej lekárni za liek Scemblix filmom obalené tablety 60x20 mg a 60x40 mg balenia vo výške 4 698,54 €/balenie. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhuje plnú úhradu na základe verejného zdravotného poistenia (VZP). DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie 60x20 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni a za balenie 60x40 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni.

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

„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze (Ph+ CML-CP) po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy.

Hradená liečba sa môže indikovať na Klinike hematológie a transfuziológie v Univerzitnej nemocnici Bratislava - Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, na Klinike onkohematológie v Národnom onkologickom ústave v Bratislave, na Klinike hematológie a onkohematológie v Univerzitnej nemocnici L. Pasteura v Košiciach, na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D.Roosevelta v Banskej Bystrici, na Klinike hematológie a transfuziológie v Univerzitnej nemocnici v Martine, na Oddelení klinickej hematológie vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana v Prešove.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

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

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC [5].

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory liečivá:

- ponatinib,
- nilotinib a
- dazatinib.

DR považuje za komparátorov liečivá ponatinib, nilotinib a dazatinib, čo je v súlade s NIHO vybranými relevantnými komparátormi [1]. Tieto komparátory boli zvolené na základe odporúčaní ESMO na liečbu CML s ohľadom na navrhované IO ASC, teda po zlyhaní aspoň dvoch TKI (tretia línia liečby) [3]. DR dodal kvalitatívny prieskum odborníkov o používaných liečivách v tretej línii liečby CP-CML s Ph+ (Tabuľka 2). Podľa dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) bol nimi v roku 2023 liečený dostatočný počet pacientov v predmetnej indikácii (Tabuľka 3) [8].

Tabuľka 2: Zastúpenie liečiv v 3. línii liečby pacientov s CP-CML s Ph+ podľa prieskumu dodaného DR

Liečivo	3. línia liečby
Ponatinib	50,33 %
Nilotinib	30,35 %
Dazatinib	19,32 %

Tabuľka 3: Počet pacientov liečených v roku 2023 komparátormi v predmetnej indikácii (d. g. C92.10 a C92.11) podľa dát NCZI

Liečivo	Počet pacientov 2023
Nilotinib	111
Dazatinib	45
Ponatinib	36

Vysvetlivka: dáta NCZI nezohľadňujú líniu, v ktorej bol liek užívaný

Zdroj: [8]

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Imatinib nepovažujeme za komparátor, nakoľko je ESMO odporúčaný len v prvej a druhej línii liečby [3]. Bozutinib nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný a podľa dát NCZI v predmetnej indikácii ním bol v roku 2023 liečený len malý počet pacientov (8 pacientov) [7, 8].

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. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované klinické štúdie (z angl. Randomized Clinical Trials, RCTs) ktoré splňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s CML pozitívnym na chromozóm Ph, ktorým bol podávaný ascimib a niektorý z komparátorov. Bola nájdená len štúdia ASCEMBL (NCT03106779) porovnávajúca ASC s bozutinibom (BOS) [9]. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

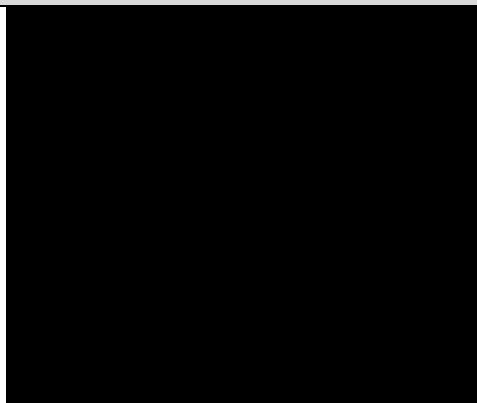
NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03106779	ASCSEMBL	ASC	BOS	157:76	ukončená

Zdroj: [9]

Štúdia ASCSEMBL (NCT03020160) je randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, nezaslepená štúdia fázy 3 u pacientov ≥ 18 rokov CP-CML Ph+, ktorí boli už liečení 2+ TKI. Štúdia bola sponzorovaná DR (Novartis) [9].

DR v žiadosti dokazuje účinnosť ASC pomocou neverejného nepriameho porovnania upraveného párovaním (z angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) porovnávajúcim ASC s komparátormi v 3+ línii liečby [10], výsledky dodaného MAIC boli publikované v štúdií Atallah et al., 2023 [11]. Cieľom MAIC bolo prispôbenie individuálnych patientskych dát (z angl. Individual Patient's Data, IPD) zo štúdie ASCSEMBL a vytvorenie efektívnej vzorky pacientov (z angl. Effective Sample Size, ESS) pre umožnenie porovnania s publikovanými dátami zo štúdií pre komparátory. MAIC je neukotvený a porovnáva vždy intervenciu voči jednému z komparátorov (Obrázok 3).

Obrázok 3: Štúdie zahrnuté v neukotvenom MAIC



Zdroj: [10]

Čas analýzy dát

V štúdií ASCEMBL bol zber údajov (z angl. Data Cut-off, DCO) nasledovný:

- po 24 týždňoch liečby – hlboká molekulová odpoveď (z angl. Major Molecular Response, MMR) definovaná ako $\geq 3,0$ logaritmicke zníženie transkriptov BCR-ABL1 v porovnaní so štandardizovanou východiskovou hodnotou ekvivalentnou $\leq 0,1$ % BCR-ABL1/ABL,
- 96 týždňov po tom, čo posledný pacient užil prvú dávku intervencie – celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS) a MMR [12],

Identifikované boli dáta zo štúdie ASCEMBL s DCO s mediánom sledovania 3,7 roka (medián trvania liečby ASC 156 týždňov a 30,5 týždňov liečby BOS) pre OS, MMR [13, 14].

V dodanom a publikovanom MAIC boli použité dáta:

- pre čas do ukončenia liečby (z angl. Time to Treatment Discontinuation, TTD), MMR po 6 a 12 mesiacoch [10, 11].

Medián sledovania v MAIC:

- ASC – štúdia ASCEMBL: dosiahnutie MMR 6 a 12 mesiacov, pre hodnotenie TTD liečba ≥ 48 týždňov [9],
- PON - štúdia PACE: 32,1 mesiacov (0,1 – 73,1 mesiacov) [15],
- NIL - štúdia Giles et al., 2010: 12 mesiacov [16], štúdia Rossi et al., 2013: 14 mesiacov (2 – 37 mesiacov) [17],
- DAS – štúdia Tan et al., 2019: 12 mesiacov [18], štúdia Ibrahim et al., 2010: 21,5 mesiacov (6 – 46,5 mesiacov) [19].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

Odhadovaná 2-ročná miera OS v štúdií ASCEMBL bola 97,3 % (95 % CI⁸ 92,9 – 99,0) v ramene s ASC (n = 157) a 98,6 % (95 % CI 90,2 – 99,8) v ramene s BOS (n = 76) [12]. 5-ročná miera OS bola 87,8 % (95 % CI 78,7 % – 93,1 %) v ramene s ASC a 89,7 % (95 % IS, 76,3 % – 95,7 %) v ramene s BOS [14].

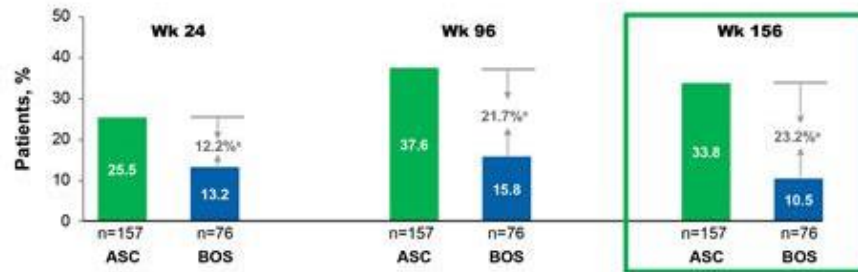
Miera OS v dodanom ani publikovanom MAIC nebola hodnotená [10, 11].

⁸ CI – interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Hlboká molekulová odpoveď (MMR)

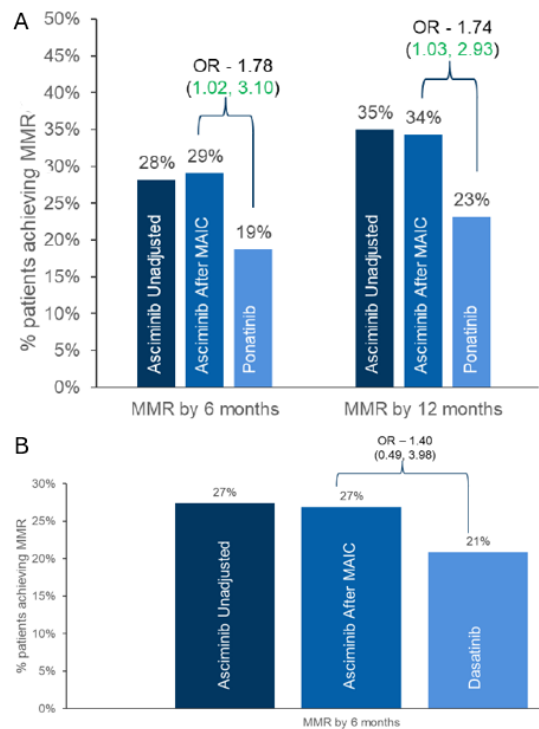
Obrázok 4: Výsledky morbidity v štúdií ASCEMBL: pravdepodobnosť dosiahnutia MMR v 24., 96. a 156. týždni



ASC, asciminib; BOS, bosutinib; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response.
 *MMR rate difference between arms after adjusting for baseline MCyR: 12.24% (95% CI, 2.19%-22.30%; 2-sided P=.029) at wk 24; 21.74% (95% CI, 10.53%-32.95%; 2-sided P=.001) at wk 96; and 23.16% (95% CI, 13.14%-33.18%; 2-sided P<.001) at wk 156.

Zdroj: [13]

Obrázok 5: Výsledky morbidity MMR v MAIC: A - ASC a PON, B - ASC a DAS



Zdroj: [1]

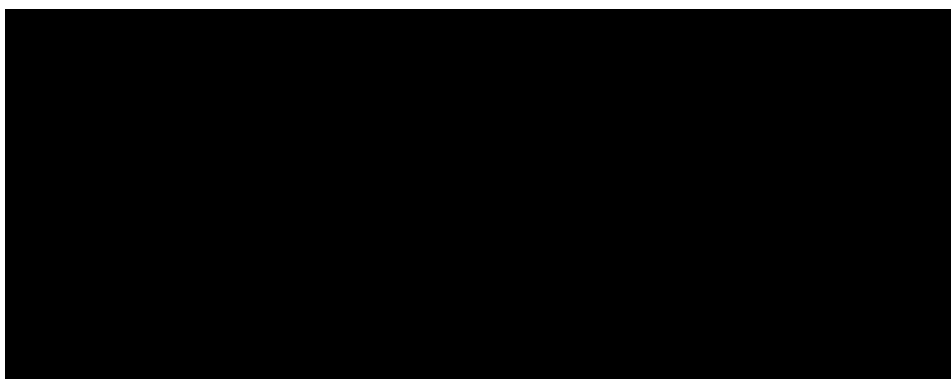
V dôsledku nedostupnosti dát pre MMR pre NIL, DR predpokladá rovnakú účinnosť NIL ako pri DAS.

Obrázok 6: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie MMR ASC s PON a úprava ESS pre potreby MAIC



Zdroj:[10]

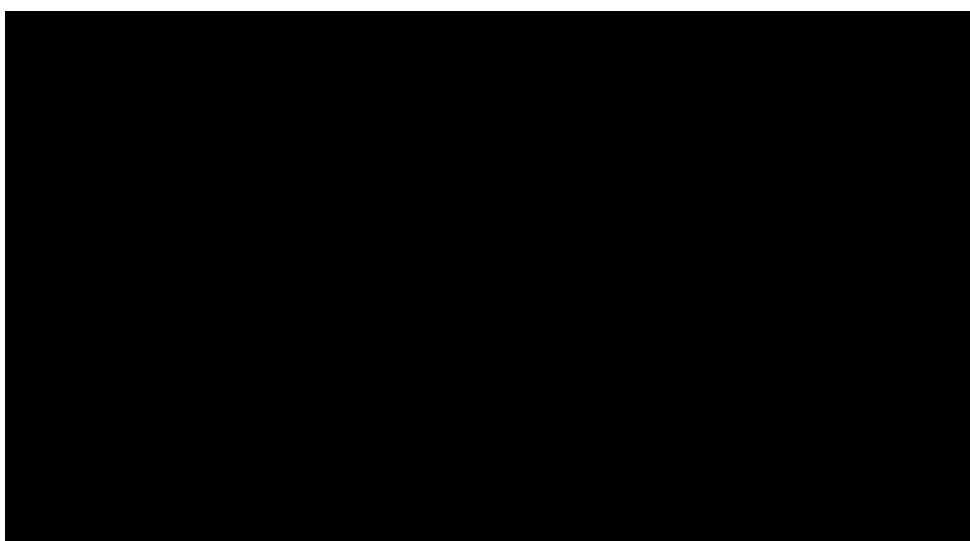
Obrázok 7: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie MMR ASC s DAS a úprava ESS pre potreby MAIC



Zdroj:[10]

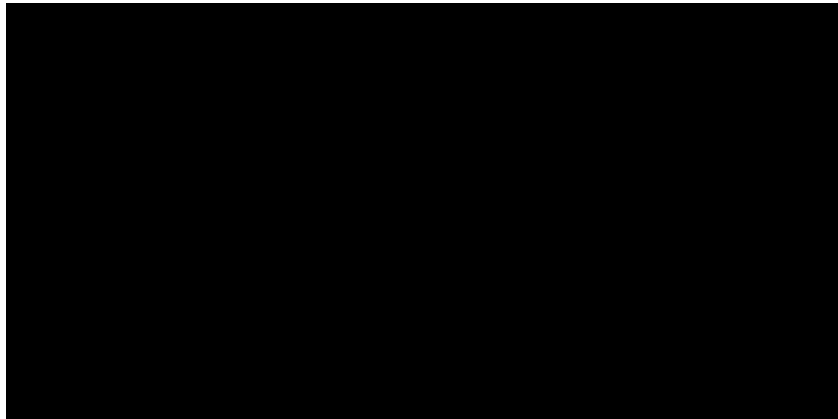
Čas do ukončenia liečby (TTD)

Obrázok 8: Kaplan-Meirove (KM) krivky TTD pre ASC pred adjustáciou a po adjustácii pre potreby MAIC s PON



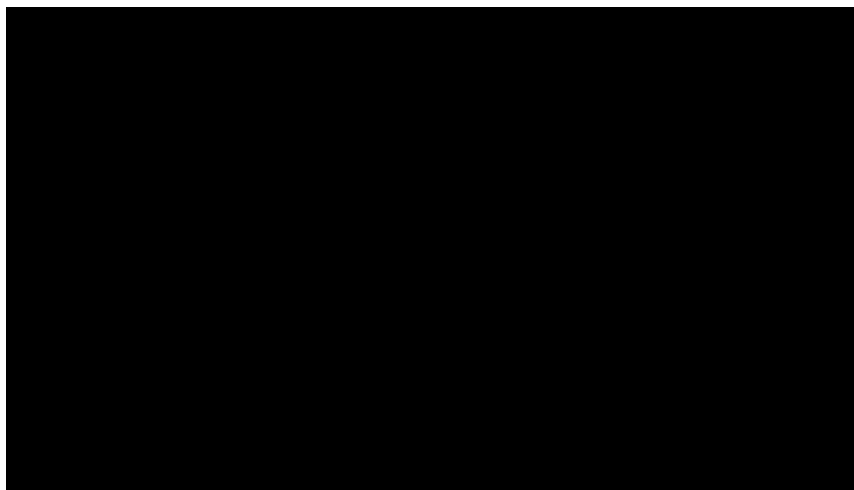
Zdroj: [1]

Obrázok 9: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie TTD ASC s PON a úprava ESS pre potreby MAIC



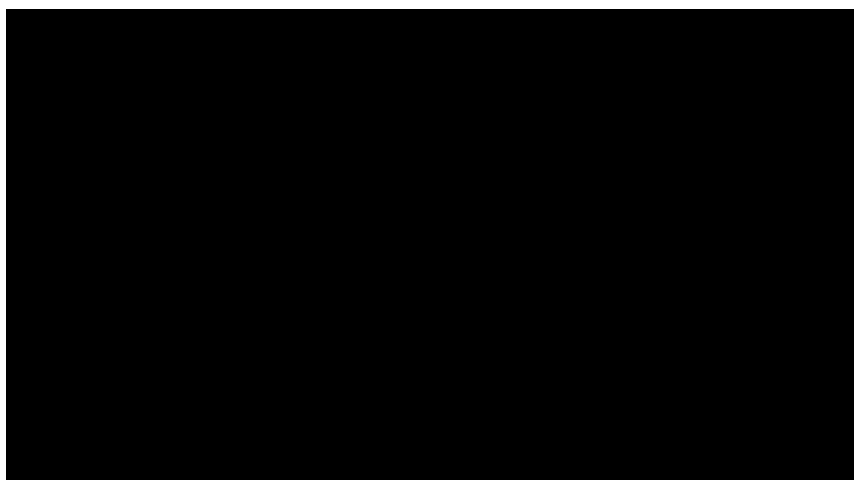
Zdroj:[10]

Obrázok 10: KM krivky TTD pre ASC pred adjustáciou a po adjustácii pre potreby MAIC s NIL



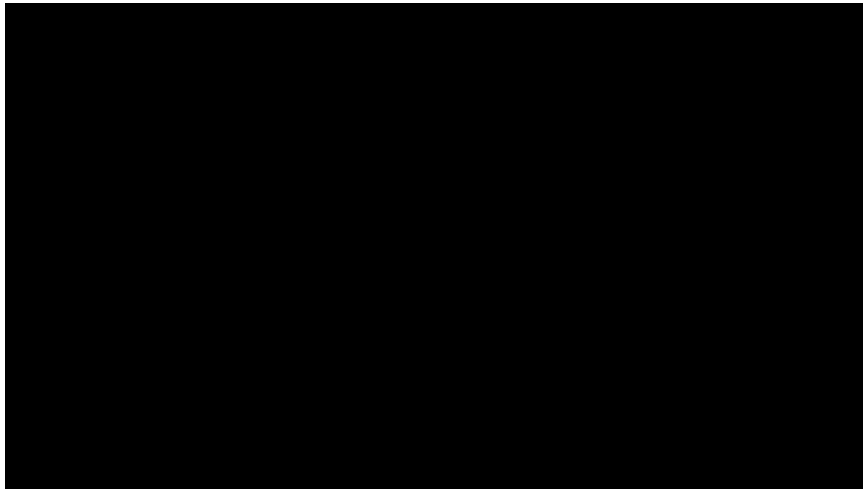
Zdroj: [1]

Obrázok 11: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie TTD ASC s NIL a úprava ESS pre potreby MAIC



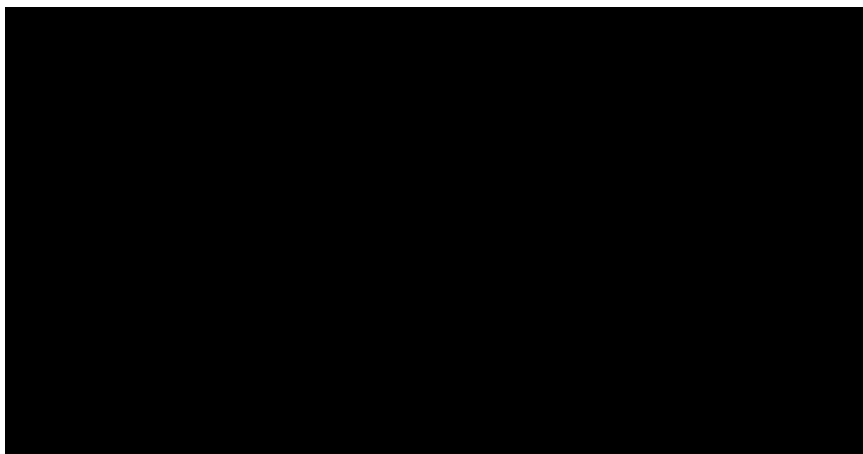
Zdroj:[10]

Obrázok 12: KM krivky TTD pre ASC pred adjustáciou a po adjustácii pre potreby MAIC s DAS



Zdroj: [1]

Obrázok 13: Porovnanie patientskej populácie pre porovnanie TTD ASC s DAS a úprava ESS pre potreby MAIC



Zdroj: [10]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Zmena všeobecnej kvality života spojenej so zdravím (z angl. Health-related Quality of Life, HRQOL) a pacientmi vnímané zmeny hodnotená pomocou EQ-5D-5L VAS⁹ zostala počas liečby podobná východiskovým hodnotám v oboch ramenách. Pri hodnotení dotazníka symptómov MDASI-CML¹⁰ došlo u pacientov v ramene s ASC k zvýšeniu o 4,8 bodu (95 % CI 2,4-7,2) oproti východiskovej hodnote, ktorá nedosiahla klinicky významný prah 7 bodov. Rozdiel v skóre HRQOL oproti východiskovej hodnote medzi liečebnými ramenami ASC a BOS bol 3,9 bodu (95 % CI, -0,5 až 8,2) bez dosiahnutia klinického významu. Na základe samostatného hodnotenia pacientov uviedlo 47 % pacientov ramene s ASC a 20 % pacientov v ramene s BOS, že u nich došlo k zlepšeniu symptómov CML do 48. týždňa liečby v odpovedi na otázku zlepšenia symptómov [20].

⁹ EQ-5D-5L VAS - Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede na vizuálnej analógovej stupnici, The EuroQol five-dimensions Visual Analogue Scale

¹⁰ MDASI-CML - Dotazník kvality života M.D. Anderson Symptom Inventory pre ochorenie CML, 13 otázok ohľadom najčastejších symptómov

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť ASC bola hodnotená na základe klinickej štúdie ASCEMBL, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby. Výskyt AEs sa sledoval od prvej dávky lieku a následne po dobu 30 dní po ukončení liečby. Z dôvodu limitovaných dát z DCO s mediánom sledovania 156 týždňov reportujeme aj výsledky z DCO 96 týždňov od prvej dávky posledného pacienta v štúdiu [9, 12, 13].

Súčasťou MAIC bolo naivné porovnanie AEs pre ASC a komparátorov v štúdiách zahrnutých v MAIC (Obrázok 15) [11].

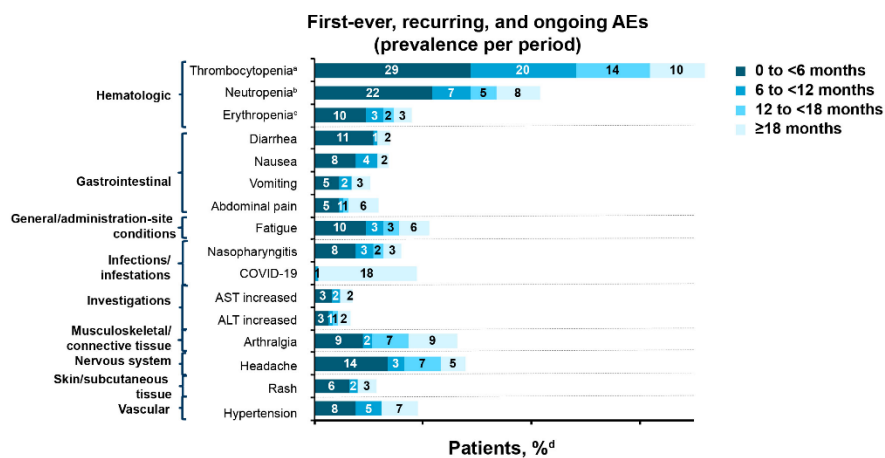
4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

AEs súvisiace s liečbou (podľa hodnotenia skúšajúceho) boli hlásené u 99 (63,5 %) v ramene s ASC a u 67 (88,2 %) pacientov v ramene s BOS. Najčastejšie hlásené AEs súvisiace s liečbou (vyskytujúce sa u ≥ 10 % pacientov) boli trombocytopenia a neutropénia v ramene s ASC a hnačka, nevoľnosť, zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST), vracanie, vyrážka, neutropénia a trombocytopenia v ramene s BOS. Pri DCO po 156 týždňoch bol výskyt AEs, ktoré viedli k ukončeniu liečby bol v ramene s ASC (n = 140) 8,3% a v ramene s BOS (n = 73) 27,6 %.

DR nedodal porovnanie AEs v dostatočnej metodologickej kvalite, nakoľko súčasťou MAIC bolo len naivné porovnanie výskytu AEs podľa stupňa závažnosti u ASC a komparátorov.

Obrázok 14: AEs pri liečbe ASC v štúdiu ASCEMBL z DCO po 156 týždňoch

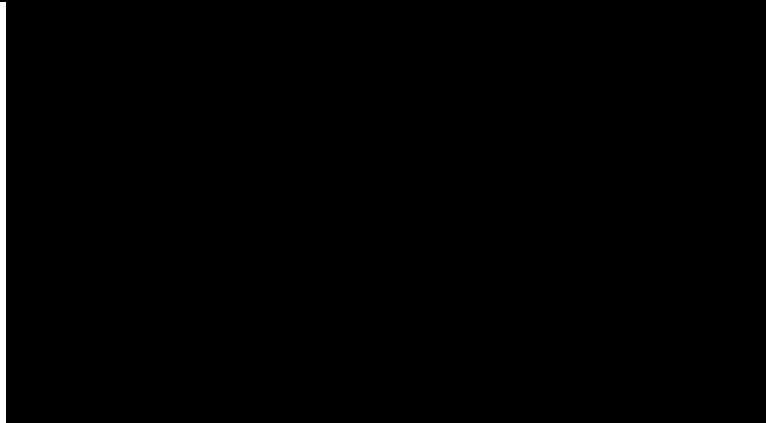


AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase, AST, aspartate aminotransferase.

^a Includes thrombocytopenia and platelet count decreased. ^b Includes neutropenia and neutrophil count decreased. ^c Includes anemia and normocytic anemia. ^d A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in that period. Percentages were rounded to zero decimal places. The denominator is the number of patients ongoing at the beginning of each period.

Zdroj: [13]

Obrázok 15: Naivné porovnanie výskytu AEs v štúdiách zahrnutých v MAIC



Zdroj: [11]

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

V klinických štúdiách sa ASC podával v dávkach až do 280 mg dvakrát denne bez akýchkoľvek dôkazov zvýšenej toxicity [5].

Scemblix je predmetom ďalšieho monitorovania EMA z dôvodu novej liečebnej látky [21, 22].

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

Pre hodnotenie validity štúdie ASCSEMBL a MAIC vychádzame z hodnotenia Skupiny hodnotiacej dôkazy (z angl. Evidence Review Group, ERG) pre Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [23], z Odporúčania Kanadskej agentúry pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [24] a z Hodnotiacej správy českého Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) [25].

Interná validita

Klinická štúdia ASCSEMBL [1, 23, 24, 25]

V štúdiu bol primárnym ukazovateľom MMR, teda surogátny ukazovateľ, ktorý podľa DR zodpovedá predpokladanému PFS a OS. Podľa DR je ochorenie CP-CML s pomalým priebehom, preto získanie zreých dát pre ukazovatele ako PFS a OS môže trvať aj desiatky rokov. Podľa ERG je surogátny ukazovateľ MMR zaužívaným ukazovateľom akceptovaným aj v predchádzajúcich podobných podaniach.

Štúdia ASCSEMBL porovnáva účinnosť ASC v porovnaní s BOS, pre naše hodnotenie nerelevantným komparátorom. Internú validitu štúdie považujeme za dostatočnú pre použitie dát z ramena ASC do nepriameho porovnania s relevantnými komparátormi.

MAIC [1, 11, 23, 2425]

V dodanom aj publikovanom MAIC bolo porovnanie individuálnych patientskych dát a publikovaných výsledkov štúdií obmedzené na porovnanie malého množstva výhradne surogátnych ukazovateľov.

Z dôvodu odlišných inklúzných a exklúzných kritérií a charakteristík patientskej populácie v štúdiách boli pre potreby MAIC stanovené faktory, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť liečiv. Následne bola patientska populácia štúdie ASCSEMBL párovaná pre porovnanie s jednotlivými komparátormi a stanovená ESS pre toto porovnanie. Počet faktorov, ktoré boli párované pri jednotlivých ukazovateľoch a komparátoroch bol odlišný a bol odôvodnený len nekonvergenciou. Výsledky pred úpravou a po úprave pre MAIC, obzvlášť pri párovaní na nízky počet faktorov, sú veľmi podobné a nie je teda možné vylúčiť, že bolo párovanie robené pre menej relevantné faktory. Dáta museli byť upravované (vyrazením týchto pacientov z porovnania) aj z dôvodu chýbajúcich informácií a dát o pacientoch.

Porovnanie ukazovateľa MMR nie je pre NIL dostupné, pričom DR predpokladá rovnakú účinnosť NIL a DAS, bez predloženia ďalších dôkazov o tomto predpoklade. Podľa štúdie Zhang a kol. (2024) by mohol byť predpoklad rovnakej účinnosti NIL a DAS akceptovateľný, avšak štúdia vychádzala z dát liečby novodiagnostikovaných

pacientov s CML [26] a DR ich rovnakú účinnosť nepredpokladá v ďalšom modelovanom surogátnom ukazovateli TTD. Porovnanie MMR ASC s DAS je dostupné len po 6 mesiacoch a chýba porovnanie účinnosti po 12 mesiacoch. Jediný ukazovateľ porovnávajúci intervenciu so všetkými komparátormi jednotlivo je TTD. Populácia pacientov zo štúdie ASCEMBL z ramena s ASC je upravovaná podľa vybraných faktorov ovplyvňujúcich dáta TTD pre MAIC, ktoré porovnáva s mediánom TTD jednotlivých komparátorov z klinických štúdií, resp. publikácií. TTD podľa DR súvisí s dlhodobým prežívaním, avšak podobne ako pri hodnotení NICE ani v našom podaní nebol poskytnutý žiadny dôkaz validity tohto tvrdenia. ERG vyjadrilo neistotu validity TTD pre preukázanie účinnosti, pretože môže byť skreslené viacerými premennými, ako tolerancia liečby, bezpečnosť, charakteristika pacientov, dostupnosť a vhodnosť následných liečob a preferencií lekára a pacienta. Do MAIC boli vybraté štúdie z odlišných fáz klinického skúšania, s rôznym dizajnom a definíciami ukazovateľov.

Dodané MAIC je neukotvené a s extrémne nízkou kvalitou dôkazov, na základe ktorého nie je možné vyvodit' jednoznačné a spoľahlivé porovnanie účinnosti ASC s relevantnými komparátormi. Podľa Jednotky na podporu rozhodnutí (z angl. Decision Support Unit, DSU) pre NICE by sa neukotvené MAIC nemalo používať ako dôkaz za žiadnych okolností z dôvodu nízkej validity [27]. Z vyššie uvedených dôvodov výsledky neukotveného MAIC neakceptujeme pre použitie na vyvodenie záverov o klinickej účinnosti ASC voči komparátorom PON, NIL a DAS.

Externá validita

Klinická štúdia ASCEMBL [1, 23, 24, 25]

Pacientska populácia v štúdiu vo všeobecnosti zodpovedá pacientskej populácii pre ktorú je navrhované IO v slovenskom podaní DR. Do štúdie boli zaradení pacienti po dvoch predchádzajúcich líniách liečby TKI, v ramene s ASC bol väčší podiel pacientov liečených v tretej línii liečby (52,2 % vs 39,5 %) a menší v štvrtej a ďalších líniách (47,8 % vs 60,5 %) ako v ramene s BOS. Do štúdie neboli zaradení pacienti s mutáciami T315I a V299L z dôvodu rezistencie na komparátor BOS v dôsledku mutácie, ktorí sú aj podľa ERG významnou pacientskou populáciou a vyššou rezistenciou na TKI a horšou prognózou. V slovenskom podaní DR nie je evidentné vylúčenie týchto pacientov v IO a vo FER DR deklaruje ASC ako možnú liečbu pre pacientov s CP-CML s potvrdenou mutáciou T315I. Dôkazy účinnosti liečby u tejto pacientskej populácie neboli predložené, účinok pri T315I DR odôvodňuje výlučne mechanizmom účinku ASC.

MAIC [1, 11, 23]

Do klinickej štúdie ASCEMBL mohli byť zaradení aj pacienti s CCyR na začiatku štúdie, avšak pri zaradení do štúdie PACE pre PON nemohli. Následne po odstránení dát pre pacientov s CCyR na začiatku štúdie ASCEMBL sa tieto porovnávali s celou populáciou PACE, v ktorej boli zaradení aj pacienti s mutáciou T315I, čo môže znevýhodňovať PON v porovnaní. Z dôvodu nízkej validity neukotveného MAIC neakceptujeme jeho použitie na vyvodenie záverov o klinickej účinnosti ASC voči komparátorom PON, NIL a DAS.

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

DR v odpovedi na výzvu č. 1 dodal aktualizovaný model s analýzou nákladovej efektívnosti (z angl. Cost-utility Analysis, CUA) doplnený o korekciu na pol cyklu. Tento aktualizovaný model považujeme za základný scenár.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Neakceptujeme predložený model a základné nastavenie DR. Podrobnú argumentáciu kadekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR dodal model rozdeleného prežívania (z angl. Partition Survival Model, PSM), do ktorého vstupovali výsledky zo štúdie ASCSEMBL a neukotveného MAIC.
- **Neakceptujeme** modelovanie klinickej účinnosti výhradne cez surogátne ukazovatele. Modelovanie OS bolo cez surogátne ukazovatele MMR a TTD. TTD bolo exponenciálnou funkciou extrapolované na základe KM dát a pre komparátory extrapolované cez medián TTD zo štúdií pozitívnych pri MAIC. Modelovanie OS bolo ovplyvnené dosiahnutím MMR po 6 mesiacoch v klinických štúdiách. Čas po progresii ochorenia (z angl. Progressed Disease, PD) bol odvodený z OS, z ktorého bolo odčítaných 6 mesiacov, čo DR považuje za priemerný čas strávený v blastovej fáze a 10 mesiacov, čo je priemerný čas strávený v akcelerovanej fáze ochorenia. Podľa hodnotenia CADTH mala táto metóda nedostatočnú validitu a predstavovala významnú neistotu. Aj keď podľa klinických odborníkov pre CADTH má MMR koreláciu s OS, dáta na základe ktorých bol odvodený odhad dlhodobého prínosu v OS porušovali predpoklad proporčného rizika a došlo k prekríženiu kriviek OS pacientov ktorí dosiahli a ktorí nedosiahli MMR po 6 mesiacoch liečby ASC, čo môže znamenať len dočasný vplyv MMR na OS. Taktiež použitá extrapolácia nemala dobrú vizuálnu zhodu s Kaplan-Meierovými (KM) krivkami MMR pre ASC. Ich použitie preto nepovažujeme za vhodné na odvodenie dlhodobého prínosu a neakceptujeme ich použitie na modelovanie.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Z dôvodu nízkej validity neukotveného MAIC **neakceptujeme** jeho použitie na vyvodenie záverov o klinickej účinnosti ASC voči komparátorom PON, NIL a DAS. Podrobná diskusia k validite predloženého MAIC je v časti 4.5.

- **Neakceptujeme** použitie neukotveného MAIC na vyvodenie záverov o účinnosti ASC voči relevantným komparátorom NIL, DAS a PON, nakoľko z dôvodu nízkej validity možné vyvodenie záverov o účinnosti ASC voči komparátorom. Neukotvené MAIC sa podľa postupov DSU neodporúča použiť ako dôkaz za žiadnych okolností z dôvodu nízkej validity. Podrobná diskusia k validite predloženého MAIC je v časti 4.5.
 - DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 2 podanú NIHO deklaroval, že pre CADTH bol dodaný rovnaký farmako-ekonomický model (FEM) ako bol predložený v slovenskom podaní. Podľa záveru CADTH je komparatívna efektívnosť ASC voči komparátorom spojená s významnou neistotou. Dôkazy o účinnosti ASC v porovnaní s komparátormi boli odvodené z veľmi neistých nepriamych dôkazov a nebolo z nich možné vyvodit' žiadne závery. Podľa CADTH sa základný

scenár DR vo veľkej miere zakladal na dlhodobej extrapolácii prínosu, ktoré neboli podložené dôkazmi z klinického skúšania a ktoré klinickí odborníci považovali za prehnane optimistické [24].

- Český SÚKL došiel k záveru, že nepriame porovnanie s PON bolo spojené s neakceptovateľnou mierou neistoty a jeho závery sa nedajú považovať za dôkaz relevantný pre porovnanie účinnosti ASC a PON a ani vyvodiť záver o non-inferiorite ASC voči PON [25].
- Dlhodobý prínos ASC je odvodzovaný z nezrelých dát na základe dosiahnutia MMR po 6 mesiacoch liečby. Dlhodobý prínos je spojený významnou neistotou, nakoľko výsledky sú odlišné v závislosti s porovnávaným komparátorom. Zároveň, pri porovnaní TTD ASC voči PON došlo k úprave ESS väčšiny faktorov, následkom čoho bol medián TTD ASC (15,5 mesiacov) významne kratší ako pri PON (32,1 mesiacov). DR teda nepreukázal, že ASC má významne lepšiu alebo aspoň rovnakú účinnosť ako PON [11]. Použitie týchto dôkazov pre porovnanie by bolo spojené s extrémnou neistotou.

5.1.3 Populácia

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania sa k patientskej populácii nevyjadrujeme.

5.1.4 Klinická účinnosť

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania sa ku klinickej účinnosti nevyjadrujeme.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania sa k údajom o kvalite života nevyjadrujeme.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania sa ku klinickej bezpečnosti nevyjadrujeme.

5.1.7 Náklady

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania sa k nákladom nevyjadrujeme.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania sa k základnému scenáru predloženému DR nevyjadrujeme.

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť ASC voči komparátorom podľa NIHO.

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a modelovania nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť ASC voči komparátorom podľa NIHO.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Z dôvodu neakceptovania klinických dôkazov a spôsobu modelovania vo farmako-ekonomickom modeli sa k základnému scenáru dopadu na rozpočet sa nevyjadrujeme.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Z dôvodu neakceptovania predložených klinických dôkazov a spôsobu modelovania vo farmako-ekonomickom modeli nie je možné vyhodnotiť nákladovú efektívnosť podľa NIHO a preto sa k dopadu na rozpočet podľa NIHO a k miere neistoty nevyjadrujeme.

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je 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

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Na základe predložených dôkazov nie je možné určiť, či je účinnosť liečby ASC horšia, rovnaká alebo lepšia v porovnaní s PON, NIL a DAS. Na základe výsledkov štúdie ASCSEMBL dosiahol ASC lepšie výsledky v dosiahnutí MMR v porovnaní s BOS. Z pohľadu bezpečnosti sme neidentifikovali významné riziká.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania ASC na vzťah lekára a pacienta.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie ASC by ukrojili časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti.

7.2. Organizačné aspekty

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

ASC je užívaný perorálne formou tabliet dvakrát denne [5]. Nepredpokladáme zmenu v procese poskytovanie zdravotnej starostlivosti a liečby, nakoľko ide o rovnakú formu užívania ako pri liečbe relevantnými komparátormi.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O indikácii lieku ASC by podľa navrhovaného IO mal rozhodovať hematológ alebo onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania ASC na rovnosť prístupu pacientov k zdravotnej starostlivosti.

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup patientskej organizácie.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania ASC na komunikáciu lekára s pacientom.

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liečivo ASC je podľa navrhovaného IO určené na liečbu dospelých pacientov.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia; IP je druhým autorom hodnotenia.

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

Janáková K., Piovarči I.: Liečivo asciminib (Scemblix) na liečbu dospelých pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia v chronickej fáze po predchádzajúcej liečbe dvoma alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL87; 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 v prípade ich zapojenia 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] DR Novartis; Farmako-ekonomický rozbor lieku Scemblix, Verejná verzia dostupná 10/2024 z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29052> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29053>; V plnom znení dodaný cez kategorizačný portál MZ SR.
- [2] ESMO/ACF; Pacientska príručka na základe ESMO odporúčaní z klinickej praxe; Chronická myeloidná leukémia. Dostupné 10/2024 z https://www.noisk.sk/files/2019/2019-01-04-zmena_logo_esmo_sk-cml-prirucka-pre-pacientov.pdf
- [3] ESMO; Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51. doi: 10.1093/annonc/mdx219. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv261. doi: 10.1093/annonc/mdy159. PMID: 28881915. Dostupné 10/2024 z [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42147-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42147-9/pdf)
- [4] Mikušková, Eva, Peter Rohoň, Juraj Chudej, Ľudmila Demitrovičová, Katarína Slezáková, Natália Štecová a Emília Flochová. Odporúčania pre manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou v Slovenskej republike. *Onkológia. Supplement.* Bratislava: SOLEN, 2021, 16, 3-22. ISSN 1337-4435
- [5] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Scemblix; Dostupné 10/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/scemblix-epar-product-information_sk.pdf
- [6] EMA; Authorisation details Scemblix; Dostupné 10/224 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/scemblix>
- [7] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2024 – 31.10.2024; Dostupné 10/2024 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202410>
- [8] NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca rok 2023; Dostupné 08/2024 z NCZI; Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca Dostupné 10/2024 z https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/top_100_liekov/Ucet_poistenca/ucet_poistenca_lieky_2023_ATC_MKCH5.xlsx
- [9] ClinicalTrials.gov; Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs; NCT03106779; Dostupné 08/2024 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03106779>
- [10] DR Novartis; Compare Time to Treatment Discontinuation (TTD) and responses for Asciminib vs ponatinib, nilotinib, dasatinib and omacetaxine through MAIC for CML CP patients who were treated with 2 or more TKIs; Dodané v neverejnej časti kategorizačného portálu MZ SR
- [11] Atallah, E., Mauro, M.J., Hochhaus, A. *et al.* Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol* 149, 6247–6262 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04562-5>
- [12] Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, Apperley JF, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, Kim DW, Abdo A, Fogliatto LM, le Coutre P, Sasaki K, Kim DDH, Saussele S, Annunziata M, Chaudhri N, Chee L, García-Gutiérrez V, Kapoor S, Allepuz A, Quenet S, Bédoucha V, Mauro MJ. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia.* 2023 Mar;37(3):617-626. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36717654; PMCID: PMC9991909.
- [13] Michael Mauro, Yosuke Minami, Andreas Hochhaus, Elza Lomaia, Sergei Voloshin, Anna Turkina, Dong-Wook Kim, Jane F Apperley, Jorge Cortes, Andre N.R. Abdo, Laura Maria Fogliatto, Dennis Dong Hwan Kim, Philipp le Coutre, Susanne Saussele, Mario Annunziata, Timothy P Hughes, Naeem A. Chaudhri, Lynette C.Y. Chee, Valentín García Gutiérrez, Koji Sasaki, Carla Maria Boquimpani De Moura Freitas, Shruti Kapoor, Noemi Espurz, Vishal Dhamal, Delphine Rea; Sustained Efficacy and Safety with Asciminib (ASC) after Almost 4 Years of Median Follow-up from Ascembl, a Phase 3 Study of ASC Vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) after ≥2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An End of Study Treatment (EOS Tx) Update, Including Results from Switch Population. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 4536. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186854>
- [14] Chan A.: Asciminib Demonstrates Greater Efficacy and Safety Vs Bosutinib in CML; Dostupné 10/2024 z <https://www.targetedonc.com/view/asciminib-demonstrates-greater-efficacy-and-safety-vs-bosutinib-in-cml>
- [15] ClinicalTrials.gov; Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE); ClinicalTrials.gov ID NCT01207440; Dostupné 08/2024 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01207440?term=NCT01207440&rank=1>
- [16] Giles F.J, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, Goldberg S, Kam GLS, Jagasia M, Mendrek W, Fischer T, Facon T, Dunzinger U, Marin D, Mueller MC, Shou Y, Gallagher NJ, Larson RA, Mahon FX, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM (2010): Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 24:1299–1301. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.110>

- [17] Rossi AR, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, Annunziata M, Martino B, Stagno F, Cavazzini F, Tiribelli M, Visani G, Pregno P, Musto P, Fava C, Sgherza N, Albano F, Rosti G, Alimena G, Specchia G (2013) Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 98:399–403. <https://doi.org/10.3324/haema.tol.2012.064337>
- [18] Tan J, Xue M, Pan J, Cen J, Qi X, Liu P, Zhao X, Wu P, Wang Q, Liu D, Liu Y, Chen S, Wang Z (2019) Responses to dasatinib as a second- and third-line tyrosine kinase inhibitor in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients. *Acta Haematol* 142:79–86. <https://doi.org/10.1159/000495335>
- [19] Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, Foroni L, Reid A, De Lavallade H, Rezvani K, Dazzi F, Apperley JF, Goldman JM, Marin D (2010) Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood* 116:5497–5500. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-291922>
- [20] Réa D, Boquimpani C, Mauro MJ, Minami Y, Allepuz A, Maheshwari VK, D'Alessio D, Wu Y, Lawrance R, Narbutas S, Sharf G, Hochhaus A. Health-related quality of life of patients with resistant/intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia treated with asciminib or bosutinib in the phase 3 ASCSEMBL trial. *Leukemia*. 2023 May;37(5):1060-1067. doi: 10.1038/s41375-023-01888-y. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37069326; PMCID: PMC10169655.
- [21] EMA; Dostupné 10/2024 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/scemblix#product-details>
- [22] EMA; List of medicinal products under additional monitoring; Dostupné 10/2024 z https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf
- [23] NICE; Single Technology Appraisal: Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors [ID3813], Committee Papers. Dostupné 10/2024 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813/evidence/committee-papers-pdf-11186296957>
- [24] CADTH; CADTH Reimbursement Review Asciminib (Scemblix); Dostupné 10/2024 z <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0275-Scemblix.pdf>
- [25] SÚKL; Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku SCSEMBLIX; Dostupné 10/2024 z https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=658857834
- [26] Zhang X, Xu N, Yang Y, Lin H, Liu B, Du X, Liu X, Liang R, Chen C, Huang J, Zhu H, Pan L, Wang X, Li G, Liu Z, Zhang Y, Liu Z, Hu J, Liu C, Li F, Yang W, Meng L, Han Y, Lin L, Zhao Z, Tu C, Zheng C, Bai Y, Zhou Z, Chen S, Qiu H, Yang L, Sun X, Sun H, Zhou L, Liu Z, Wang D, Guo J, Pang L, Zeng Q, Suo X, Zhang W, Zheng Y, Zhang Y, Li W, Jiang Q. Comparison of the Efficacy Among Nilotinib, Dasatinib, Flumatinib and Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Real-World Multi-Center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024 Jun;24(6):e257-e266. doi: 10.1016/j.clml.2024.02.008. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38461040.
- [27] Welton NJ, Phillippo DM, Owen R, Jones HE, Dias S, Bujkiewicz S, Ades AE, Abrams KR: CHTE2020 SOURCES AND SYNTHESIS OF EVIDENCE; UPDATE TO EVIDENCE SYNTHESIS METHODS, REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT; Decision Support Unit, ScHARR, University of Sheffield, Regent Court, 30 Regent Street Sheffield, S1 4DA; Dostupné 10/2024 z <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/chte2020-sources-and-synthesis-evidence>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva asciminib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 10.09.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 04.10.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie funkčného výberu všetkých distribúcií a ich aplikácie do FEM pre intervenciu a všetky komparátory a doplnenie dáta pre všetky distribúcie. Odôvodnenie výberu preferovanej distribúcie intervencie a komparátorov.	DR odôvodnil nedostupnosť extrapolácií pre komparátory, nakoľko nedisponuje KM dátami pre ich fit. Exponenciálna krivka bola zvolená pre extrapolovanie TTD pre intervenciu a komparátory z dôvodu konzistencie výberu krivky pre obe ramená. Na základe chýbajúcich dát DR predpokladal konštantné riziká pre rameno komparátorov. DR odôvodňuje, že pri výbere distribúcie pre extrapoláciu kritérium AIC/BIC nedostatočne zohľadňuje, nakoľko je parametrický model vhodný pre modelované časové obdobie po ukončení obdobia sledovania v štúdiu. A preto DR použil aj iné metódy ako sú vizuálna inšpekcia a klinická plauzibilita. Pri výbere najvhodnejšej distribúcie pre modelovanie transplantácie kmeňových buniek sa brali do úvahy ako AIC/BIC kritériá ako aj vizuálna inšpekcia a klinická plauzibilita.	Odpoveď čistočne akceptujeme . DR sa odvoláva na vizuálnu zhodu kriviek, avšak tá vo viacerých prípadoch nebola najlepšia.
Zapracovať korekciu na pol cyklu do FEM.	DR zapracoval korekciu na pol cyklu a dodal aktualizovaný FEM.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetlenie aplikácie surogátnych ukazovateľov TTD a MMR do výpočtov OS vo FEM. Žiadali sme DR o odôvodnenie tohto prístupu výpočtu OS a nie s použitím surogátnych ukazovateľov MMR a CCyR podľa preferencie NICE.	DR sa odvolal na to, že vzhľadom dlhodobý priebeh ochorenia neexistujú priame údaje zo štúdií, ktoré by hodnotili dlhodobý prínos asciminibu v ukazovateli OS, a preto sa na odhad prežívania museli použiť náhradné (surogátne) ukazovatele. DR tiež deklaroval, že rovnaký prístup bol akceptovaný agentúrou v Kanade.	Odpoveď neakceptujeme . Použitie TTD a MMR v modelovaní považujeme za neakceptovateľné spojené s významnou neistotou. CADTH vo svojom hodnotení považoval výsledky analýzy za vysoko nekonzistentné a spojené metodologickými limitáciami a nízkou validitou. Záverom hodnotenia CADTH bolo, že na základe modelovania nie je možné

	<p>Aplikovanie TTD na modelovanie OS považuje DR za konzervatívny prístup.</p> <p>Podľa NICE je prístup modelovania OS pomocou CCyR alebo MMR je klinicky vhodnejší, avšak podľa DR boli výsledky nákladovej efektívnosti podobné ako pri použití MMR a TTD.</p>	<p>stanoviť základný scenár nákladovej efektívnosti ASC voči komparátorom.</p> <p>DR deklaruje, že podľa NICE je použitie CCyR a MMR vhodnejšie, avšak toto nedodal v odpovedi na výzvu NIHO. Výsledky nákladovej efektívnosti NICE nemusia zodpovedať tým slovenským, s ohľadom na odlišnú prax a náklady spojené s liečbou. To čo môže predstavovať malú zmenu nákladov podľa NICE môže mať významný vplyv na Slovensku.</p>
<p>Vysvetlenie odvodu predpokladaného počtu pacientov vhodných na liečbu ASC v modeli dopadu na rozpočet (BIA).</p>	<p>DR dodal výpočet pacientov aj s penetráciou liečiva ASC na trh v samostatnom dokumente v Exceli.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme.</p> <p>Vo výpočet pacientov boli natvrdo vpísané počty pacientov, ktoré neboli nijako odvodené a nekorelovali s výpočtami DR. Zároveň boli pri výpočte nekonzistentnosti. Napr. prevalentní pacienti aktuálne na 2. línii TKI a pacienti na 3+ línii TKI nedávali súčet prevalentných pacientov na 1+ línii TKI.</p>