

# Liečivo ivozidenib (Tibsovo) v kombinácii s azacitidínom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou s mutáciou IDH1 R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

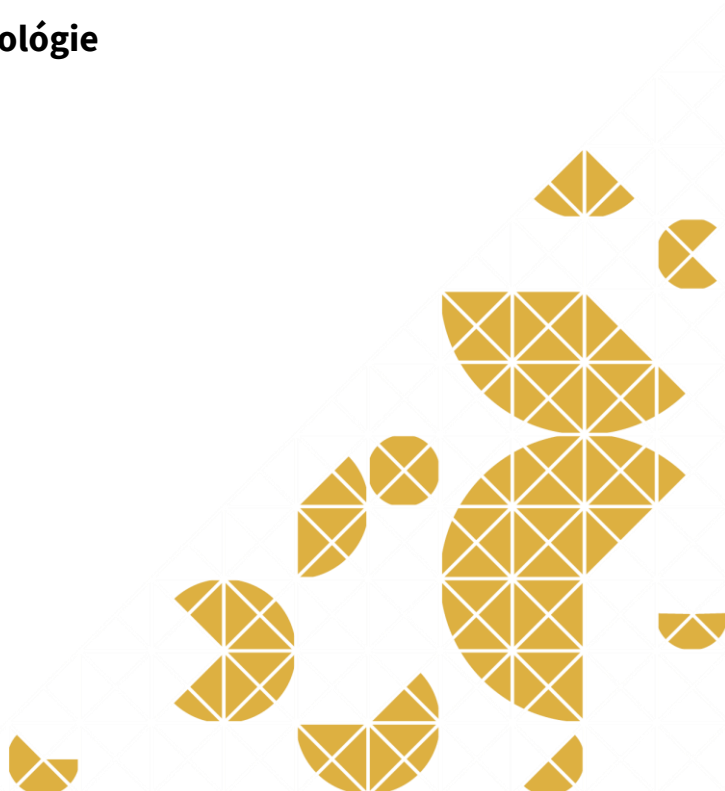
**Číslo žiadosti:**  
31505

**ATC skupina:**  
L01XX62

**ŠÚKL kód:**  
3596E

**Publikované dňa:**  
11.2.2025

**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: ZHL108

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	5
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) [1] .....	14
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	15
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	15
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	15
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	15
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	15
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	16
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	16
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	17
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....	17
4.2. Výsledky účinnosti .....	18
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	21
4.4. Výsledky bezpečnosti .....	22
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	23
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	24
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	24
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	27
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	28
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	30
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	30
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....	30
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 .....	36
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	36
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	36

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantnej klinickej štúdie .....	17
Tabuľka 3: Výsledky ekonomického modelu podľa DR .....	27
Tabuľka 4: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	28
Tabuľka 5: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	28
Tabuľka 6: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky .....	30
Tabuľka 7: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	31

## Obrázky

Obrázok 1: Celkové prežívanie pri mediáne sledovania 28,6 mesiaca (neočistené o crossover), porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA.....	18
Obrázok 2: Prežívanie bez udalostí pri mediáne sledovania 12,4 mesiaca, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA...	19
Obrázok 3: Exploratívna analýza inej definície prežívania bez udalostí pri mediáne sledovania 12,4 mesiaca, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA .....	20
Obrázok 4: Kvalita života meraná dotazníkom EORTC QLQ-C30 (celkový zdravotný stav) zmena od počiatkovej hodnoty pre rôzne cykly liečby, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA .....	21
Obrázok 5: Nežiaduce udalosti u pacientov s aspoň jednou dávkou liečby, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA .	22

## Použité skratky

AE	nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
AML	akútna myeloblastová leukémia, z angl. Acute Myeloblast Leukemia
AZA	azacitidín
BSC	najlepšia podporná liečba, z angl. best supportive care
CI	interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval
CR	kompletná remisia, z angl. Complete Remission
CRi	kompletná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby, z angl. Complete Remission with incomplete hematologic recovery
CrI	interval dôveryhodnosti, z angl. Credible Interval
DR	držiteľ registrácie
EAG	externá hodnotiaci skupina, z angl. External Assessment Group
EFS	prežívanie bez udalosti, z angl. Event-Free Survival
ELN	z angl. European LeukemiaNet
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
HR	pomer rizík, z angl. Hazard Ratio
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-Utility Ratio
IDH1	izocitrátdehydrogenáza-1
IO	indikačné obmedzenie
ITT	úmysel liečiť, z angl. Intention To Treat
IVO	ivozidenib
MAIC	nepriame porovnanie upravené párovaním, z angl. Matching Adjusted Indirect Comparison
MMRM	zmiešaný model s opakovanými meraniami, z angl. Mixed Model for Repeated Measures
NICE	z angl. National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	sieťová meta-analýza, z angl. Network Meta-Analysis
OR	pomer šancí, z angl. odds ratio
OS	celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
PLA	placebo
SPC	súhrny charakteristických vlastností liekov
TRAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment Related Adverse Events
VEN	venetoklax
VZP	verejné zdravotné poistenie

## 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 Tibsovo v kombinácii s azacitidínom o indikáciu na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou s mutáciou IDH1 R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu, **pokiaľ**:

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 15 422 € (pri 5 % sadzbe DPH od 01/2025) a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

- **DR neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie. DR modeloval nákladovú efektívnosť s predpokladom, že liek Tibsovo sa uhrádza maximálne 3 roky.

**Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím):**

- „Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s azacitidínom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s mutáciou izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu...

Liečba je hradená maximálne 3 roky.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).“

**Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia:**

- Doplnenie o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2. Liečba nie je indikovaná u pacientov predliečených hypometylačnými látkami (napr. azacitidín)“.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Akútna myeloblastová leukémia (AML) je najčastejšou formou akútnej leukémie u dospelých, predstavuje až 80 % podiel. Leukemické blasty sa akumulujú v kostnej dreni v dôsledku nadbytočnej proliferácie a defektného vyzrievania. Pomnoženie nádorových buniek prebieha primárne v kostnej dreni, následne leukemické blasty prenikajú do krvného riečiska a môžu infiltrovať iné tkanivá a orgány. AML postihuje primárne starších pacientov. Neliečená AML môže viesť k úmrtiu chorého v priebehu niekoľkých týždňov. Aj pacienti, ktorí vďaka liečbe dosiahnu dlhodobú remisiu majú zvýšenú mortalitu v porovnaní s bežnou populáciou.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **IVO + AZA** = ivozidenib v kombinácii s azacitidínom
- Komparátorom je:
  - **VEN + AZA** = venetoklax v kombinácii s azacitidínom
  - **AZA** = monoterapia azacitidínom (v klinickom hodnotení uvádzané ako placebo (PLA) + AZA)

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Kombinácia IVO + AZA preukázala prínos v liečbe dospelých pacientov s novodiagnostikovanou AML s mutáciou IDH1 voči VEN + AZA a AZA.** Prínos voči kombinácii AZA (komparátor monoterapia

AZA) bol preukázaný na základe klinickej štúdie AGILE u populácie pacientov s novodiagnostikovanou AML s mutáciou IDH1, ktorí neboli vhodní na štandardnú indukčnú chemoterapiu. Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2. Štúdia neposkytuje dôkazy o pacientoch so sekundárnou AML predliečených AZA. Prínos IVO + AZA voči VEN + AZA bol preukázaný na základe nepriameho porovnania pomocou vykonanej Bayesiánskej sieťovej meta-analýzy (z angl. Network Meta-Analysis) v jednom z analyzovaných ukazovateľov (prežívanie bez udalosti).

- **Mortalita: medián celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival)** pri mediáne sledovania 28,6 mesiaca v ramene IVO + AZA bol **29,3 mesiaca** a v kontrolnom ramene PLA + AZA bol medián OS **7,9 mesiaca**. **HR<sup>1</sup> = 0,42** (95 % CI<sup>2</sup> 0,27 – 0,65, p < 0,0001). **HR** pre porovnanie IVO + AZA voči VEN + AZA predstavuje **0,74** (95 % CrI<sup>3</sup> 0,46 – 1,18). **Na základe uvedených údajov nepovažujeme prínos IVO + AZA voči VEN + AZA v ukazovateli OS za preukázaný. Prínos IVO + AZA voči PLA + AZA v ukazovateli OS považujeme za preukázaný.**
- **Morbidity:**
  - Medián **prežívania bez udalosti (EFS, z angl. event-free survival, exploratívna analýza primárneho ukazovateľa štúdie vyjadrujúca zlyhanie liečby v predmetnej indikácii na základe nedosiahnutia CR<sup>4</sup>, CRi<sup>5</sup> alebo morfológického stavu bez leukémie po minimálne 24 týždňoch liečby, relaps, alebo smrť)** pri mediáne sledovania 12,4 mesiaca bol v ramene IVO + AZA **22,9 mesiaca** a v ramene PLA + AZA **4,1 mesiaca**; **HR 0,39** (95 % CI 0,24 – 0,64; p = 0,001). **HR** pre porovnanie IVO + AZA voči **VEN + AZA** predstavuje **0,62** (95 % CrI 0,36 – 1,07). Na základe uvedených údajov **akceptujeme prínos IVO + AZA voči VEN + AZA v ukazovateli EFS** aj napriek miernemu prekročeniu intervalu dôveryhodnosti cez 1. **Prínos IVO + AZA voči PLA + AZA považujeme za preukázaný.**
  - **CR** alebo **CRi** dosiahlo 54,2 % pacientov v ramene IVO + AZA a 16,2 % pacientov v ramene PLA + AZA. **OR<sup>6</sup> je 5,90** (95 % CI 2,69 – 12,97, p < 0,001). **IVO + AZA voči VEN + AZA dosiahol OR** (95 % CrI – ). Na základe uvedených údajov **prínos IVO + AZA voči VEN + AZA v ukazovateli CR, alebo CRi za preukázaný. Prínos IVO + AZA voči PLA + AZA považujeme za preukázaný.**
- **Zlepšenie kvality života** pri liečbe IVO + AZA bolo štatisticky a klinicky významné pre niektoré cykly liečby. Pre každý cyklus dosiahla kombinácia IVO + AZA numericky lepšie hodnoty celkového zdravotného stavu z dotazníka EORTC QLQ-C30 ako PLA + AZA. V prvý deň 7. cyklu liečby bol rozdiel zmeny hodnoty celkového zdravotného stavu 12,6 (95 % CI 1,5 – 23,7) v prospech IVO + AZA voči PLA + AZA. Túto hodnotu považujeme za klinicky významnú. Kvalita života IVO + AZA voči VEN + AZA nebola hodnotená.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je liečba IVO + AZA spojená s nižším výskytom nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) stupňa ≥ 3 (69 % v ramene IVO + AZA, 82 % v ramene PLA + AZA) a vyšším výskytom závažných AE súvisiacich s liečbou (23 % v ramene IVO + AZA, 12 % v ramene PLA + AZA). Špecifickými AE je diferenciatný syndróm (14 % v ramene IVO + AZA voči 8 % v ramene PLA + AZA) a predĺženie QTc intervalu (10 % v ramene IVO + AZA voči 4 % v ramene PLA + AZA). Bezpečnosť IVO + AZA voči VEN + AZA nebola hodnotená.
- **Limitáciou štúdie AGILE** je nižší počet pacientov a malý počet pacientov vyplňujúcich dotazníky kvality života pri vyšších cykloch liečby. Dôkaz zo štúdie AGILE zahŕňa iba pacientov, ktorí neboli predliečení hypometylačnou látkou (napr. AZA) v inej diagnóze (pri sekundárne rozvinutej AML) a v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 2.
- **Limitáciou NMA** je málo zahrnutých štúdií, zahrnutie pacientov bez mutácie IDH1 a rovnaké limitácie ako pre štúdiu AGILE.

<sup>1</sup> pomer rizík, z angl. Hazard Ratio

<sup>2</sup> Interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval

<sup>3</sup> Interval dôveryhodnosti, z angl. Credible Interval

<sup>4</sup> kompletná remisia, z angl. Complete Remission

<sup>5</sup> kompletná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby, z angl. Complete Remission with incomplete hematologic recovery

<sup>6</sup> pomer šancí, z angl. odds ratio

### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **Tibsovo pri požadovanej výške úhrady [ ] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- **V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol IVO + AZA voči AZA ICUR vo výške [ ]-tis. €/QALY a voči VEN + AZA [ ]-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom DR nastavení bola 226,5-tisíc €/QALY pre obe porovnania. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.**
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje IVO + AZA ICUR voči AZA vo výške 135,5 -tisíc €/QALY a ICUR voči VEN + AZA vo výške 770,0-tisíc €/QALY. Prahová hodnota je 226,5-tisíc €/QALY voči AZA a 68,0-tisíc €/QALY voči VEN + AZA. IVO + AZA dosahuje klinický prínos voči AZA + [ ] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [ ]-tisíc € a klinický prínos voči VEN + AZA + [ ] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [ ]-tisíc €.**

**Aby liek Tibsovo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [ ] €, čo predstavuje zľavu [ ] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 15 422 € (pri aktualizovanej sadzbe DPH 5 %) a [ ] % oproti požadovanej úhrade vo výške [ ] €.**

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je predpoklad trvalého vyliečenia pacientov a neštandardné modelovanie stavov. Neuznanie prínosu OS v porovnaní IVO + AZA voči VEN + AZA predstavuje pozitívnu neistotu, nakoľko údaje vykazovali numerický klinický prínos.**
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy zoradené podľa veľkosti vplyvu voči VEN + AZA:

- Odstránenie prínosu IVO + AZA voči VEN + AZA v OS.
- Aplikovanie štandardného pomeru úmrtia na úrovni 1,2.
- Zapracovanie nákladov za nespotrebovanú polovicu balenia IVO.
- Zmena úhrad za lieky podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) od 01/2025.
- Zmena zdroju kvality života všeobecnej populácie.
- Zapracovanie možnosti vyliečenia do ramena AZA.
- Oprava dávkovania AZA v následnej liečbe.
- Oprava hodnoty kvality života v sprogredovanom stave.
- Zmena extrapolácie krivky OS v oboch ramenách (IVO a AZA) na log-logistické rozdelenie.
- Úprava modelovania stavu sprogredovaného ochorenia.
- Zmena extrapolácie krivky EFS v oboch ramenách (IVO a AZA) na Weibullovo rozdelenie.

### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Tibsovo pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) vo výške [ ] mil. € a čistý dopad liečby IVO + AZA vo výške [ ] mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Tibsovo a odhadu podielu nahrádzaných liečob.**

### **Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:**

- **Požadujeme upraviť indikačné obmedzenie (IO) o podmienku dĺžky uhrádzania liečby maximálne 3 roky. Predpoklad ukončenia liečby pre pacientov v remisii po 3 rokoch bol aplikovaný v modeli, na základe ktorého bola vypočítaná nákladovo-efektívna úhrada.**
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov a stav predliečenia hypometylačnými látkami. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečiva ivozidenib sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 2, ktorí neboli predliečení hypometylačnými látkami.**

### **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

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.01.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	01.02.2024
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>7</sup>
<b>Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)</b>	16.11.2024 - 13.12.2024 (15.11.2024 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 13.12.2024)
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	11.02.2025
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	167 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	349 dní

<sup>7</sup> Zákonom 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 ivozidenib v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splníňa ivozidenib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ivozidenib?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. <b>P</b>opulation)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akútna myeloblastová leukémia</li> <li>• MKCH-10<sup>8</sup>: C92.0</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>9</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s azacitidínom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s mutáciou izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s azacitidínom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s mutáciou izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu.</li> <li>○ Hradená liečba sa môže indikovať v             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Národnom onkologickom ústave Bratislava,</li> <li>○ na Klinike hematológie a transfuziológie Univerzitetnej nemocnice Bratislava - nemocnica sv. Cyrila a Metoda,</li> <li>○ na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin,</li> <li>○ na Hematologickej klinike Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice,</li> <li>○ na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica,</li> <li>○ vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov a v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra.</li> </ul> </li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. <b>I</b>ntervention)</p>	<p><b>Ivozidenib (IVO)</b></p>
<p>Komparátor (z angl. <b>C</b>ontrol)</p>	<p><b>Azacitidín (AZA)</b> <b>Venetoklax (VEN) v kombinácii s AZA</b></p>
<p>Ukazovatele (z angl. <b>O</b>utcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p>

<sup>8</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>9</sup> EMA, z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EFS</b> (z angl. event-free survival; prežívanie bez udalosti)</li> <li>• <b>CR</b> (z angl. complete remission; dosiahnutie kompletnej remisie)</li> <li>• <b>CRi</b> (z angl. complete remission with incomplete hematologic recovery; dosiahnutie kompletnej remisie s neúplnou obnovou krvotvorby)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>10</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie 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 porovnanie zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

<sup>10</sup> [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 a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO, ELN (European LeukemiaNet) a Štandardné postupy MZ SR.
- Klinické štúdie a dôkazy dodané DR.
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>11</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 31.10.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 15.11.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

---

<sup>11</sup> [NICE](#), z angl. National Institute for Health and Care Excellence

## 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 príliš vysoká. 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 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

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 € 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]

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je najčastejšou formou akútnej leukémie u dospelých, predstavuje až 80 % podiel. AML je heterogénna hematologická malignita charakterizovaná klonálnou expanziou myeloidných blastov v periférnej krvi, kostnej dreni a/alebo iných tkanivách. Leukemické blasty sa akumuluju v kostnej dreni v dôsledku nadbytočnej proliferácie a defektného vyzrievania. Pomnoženie nádorových buniek prebieha primárne v kostnej dreni, následne leukemické blasty prenikajú do krvného riečiska a môžu infiltrovať iné tkanivá a orgány ako lymfatické uzliny, pečeň, slezinu, kožu, viscerá a centrálny nervový systém. AML postihuje primárne starších pacientov. Medián veku pri diagnóze je približne 68 rokov, pričom incidencia ochorenia s vekom stúpa.

##### Závažnosť a symptómy [1]

Neliečená AML môže viesť k úmrtiu chorého v priebehu niekoľkých týždňov. Najfrekvencovanejším klinickým príznakom je zvýšená teplota, únava a strata hmotnosti. Prítomný býva aj anemický syndróm (dýchavičnosť, palpitácie alebo bolesť na hrudníku, závraty). Časté sú aj príznaky trombocytopenie a často prítomnej koagulopatie (vďaka infiltrácii pečene, cievnej steny, trombocytopenii), ako napríklad zvýšená tvorba modrín, krvácanie z nosa a ďasien, pretrvávajúce krvácanie po extrakcii zuba, metrorágia a hematuria. Aj pacienti, ktorí vďaka liečbe dosiahnu dlhodobú remisiu majú zvýšenú mortalitu v porovnaní s bežnou populáciou [2].

#### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) [1]

Podľa aktuálne platných európskych odporúčaní ELN (European LeukemiaNet) s poslednou aktualizáciou z r. 2022 podmienkou stanovenia diagnózy AML naďalej zostáva prítomnosť aspoň 20 % blastov myeloidného radu v kostnej dreni alebo v periférnej krvi.

Genetická klasifikácia AML je nevyhnutná na usmernenie klinických rozhodnutí a predpovedanie prognózy. Prognóza pacientov s AML je teda vo veľkej miere determinovaná práve biológiou choroby. Patogeneticky AML spôsobuje mnoho rôznych genetických/epigenetických aberácií a tieto sú zodpovedné za rôznorodú odpoveď na liečbu.

V súlade so *Štandardným diagnosticko-laboratórnym postupom pre genetickú diagnostiku akútnej myeloidnej leukémie u dospelých v SR*, ktorý MZ SR schválilo s účinnosťou od 1. februára 2021, je vstupné molekulárno-genetické vyšetrenie u novodiagnostikovaného ochorenia zamerané na skrining molekulárnych markerov asociovaných s ochorením a jeho prognózou. Na Slovensku zatiaľ nie je štandardne používaný test IDH1.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Podľa odporúčaní ESMO [3] a analýzy manažmentu liečby na Slovensku podľa DR [4] sú odporúčané a používané liečebné postupy pre novodiagnostikovaných pacientov s AML nevhodných pre intenzívnu chemoterapiu:

- chemoterapeutický režim Ara-C (cytarabín) v nízkych dávkach.
- hypometylačné látky - používa sa azacitidín, ktorý má odlišný mechanizmus účinku v porovnaní s „klasickými“ cytostatikami a donedávna sa podával v monoterapii.
- Venetoklax (VEN) - selektívny inhibítor antiapoptického proteínu BCL-2 (B-cell lymphoma -2), ktorý indukuje apoptózu. V súčasnosti sa venetoklax používa v kombinácii s azacitidínom.
- best supportive care (BSC) - najlepšia podporná liečba pozostáva z cytoredukcie hydroxyureou, liečby infekčných komplikácií a z podávania transfúzií.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

**Ivozidenib (IVO)** je inhibítor mutovaného enzýmu IDH1. Mutovaný enzým IDH1 premieňa alfa-keglutarát na 2-hydroxyglutarát, ktorý blokuje diferenciaciu buniek a podporuje tumorigenézu pri hematologických aj nehematologických malignitách. Mechanizmus účinku IVO, okrem jeho schopnosti redukovať 2-hydroxyglutarát a obnoviť diferenciaciu buniek, nie je v jednotlivých indikáciách úplne známy.

Odporúčaná dávka je 500 mg IVO (2 x 250 mg tablety) užívaná perorálne raz denne [5].

**Azacitidín (AZA)** je hypometylačná látka, ktorá sa má podávať v kombinácii s IVO. U AZA sa predpokladá, že vykazuje svoje antineoplastické účinky pomocou viacerých mechanizmov vrátane cytotoxicity pôsobiacej na abnormálne hematopoetické bunky v kostnej dreni a hypometylácie DNA.

Odporúčaná začiatková dávka pre prvý liečebný cyklus je u všetkých pacientov bez ohľadu na začiatkové hematologické laboratórne hodnoty 75 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela a podáva sa denne subkutánnou injekciou po dobu 7 dní, po ktorých nasleduje 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus) [6].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Tibsovo bol v predmetnej indikácii registrovaný na európskej úrovni 04.05.2023 [5]. Liek Tibsovo má orphan dezignáciu – liek je určený na liečbu ojedinelého ochorenia v predmetnej indikácii.

Podľa SPC je liek Tibsovo v kombinácii s azacitidínom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s mutáciou izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Tibsovo zatiaľ nie je na Slovensku kategorizovaný v žiadnej indikácii.

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za balenie tbl flm 60x250 mg vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade poisťovne vo verejnej lekární vo výške 15 421,73 € (prepočítaná s novou sadzbou DPH 5 % od 01/2025). DR túto úhradu uvádza v odpovedi na výzvu na opravu č. 1, kde popri zmenám vo farmako-

ekonomickom modeli zmenil aj požadovanú úhradu. V pôvodnom podaní DR požadoval úhradu ekvivalentnú maximálnej úhrade poisťovne vo verejnej lekárni (v čase podania 16 156,10 €).

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s azacitidínom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s mutáciou izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu.

Hradená liečba sa môže indikovať v

- o Národnom onkologickom ústave Bratislava,
- o na Klinike hematológie a transfuziológie Univerzitnej nemocnice Bratislava - nemocnica sv. Cyrila a Metoda,
- o na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského Martin,
- o na Hematologickej klinike Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice,
- o na Hematologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica,
- o vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou J. A. Reimana Prešov a v Hematologickej ambulancii Fakultnej nemocnice Nitra.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).“

### **3.8. Relevantné komparátory (B0001)**

**Za relevantné komparátory považujeme monoterapiu AZA a kombináciu VEN + AZA.** Podľa prieskumu DR je liečených monoterapiou AZA alebo kombináciou VEN + AZA ■■■%. Na základe údajov NCZI o spotrebe liekov z účtu poisťovne za rok 2023 [7] predpokladáme vyššiu spotrebu kombinácie VEN + AZA ako 10 – 20 %.

### **3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

**Za relevantné komparátory nepovažujeme chemoterapeutický režim Ara-C (cytarabín) v nízkych dávkach a BSC.** Na základe údajov od DR [4] a spotreby týchto liekov podľa údajov NCZI z účtu poisťovne za rok 2023 [7] očakávame nízky podiel týchto liečebných režimov.



## 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

Zahrnutá bola jedna randomizovaná klinická štúdia, ktorú dodal DR a ktorá spĺňala kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou AML, u ktorých bola podávaná kombinácia IVO + AZA a niektorý z komparátorov. Ďalšie podrobnosti k štúdii viď Tabuľka 2.

Zahrnutá štúdia AGILE je multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia fázy 3.

DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 dokazuje účinnosť IVO + AZA voči VEN + AZA pomocou nepriameho porovnania sieťovou meta-analýzou (NMA) [8]. Štúdia zahrnutá v NMA poskytujúca dôkaz o účinnosti IVO + AZA pochádza z predchádzajúcej uvedenej štúdie AGILE. Dôkazy o účinnosti VEN + AZA pochádzali z randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie VIALE-A. DR v predloženej dokumente DR uvádza aj výsledky z ukotveného nepriameho porovnania upraveného párovaním (MAIC, z angl. Matching Adjusted Indirect Comparison). Tento typ porovnania však považujeme za metodologicky slabší ako NMA a reportujeme výsledky iba pre NMA.

Tabuľka 2: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03173248	AGILE	IVO + AZA	PLA + AZA	73:75	prebiehajúca

IVO – ivozidenib; AZA – azacitidín, PLA – placebo

Zdroj: [9, 10]

### Čas analýzy dát

DR dodal údaje z dvoch rôznych dátových analýz. Údaje pre ukazovatele EFS<sup>12</sup> a CR/CRI<sup>13</sup> boli analyzované pri mediáne sledovania 12,4 mesiaca (data cut-off 18.03.2021). Údaje OS boli analyzované pri mediáne sledovania 28,6 mesiaca (data cut-off 30.06.2022). Analýzy boli vykonávané pre skupinu pacientov s úmyslom ich liečiť (ITT, z angl. Intention To Treat).

<sup>12</sup> prežívanie bez udalosti, z angl. Event-Free Survival

<sup>13</sup> kompletná remisia, z angl. Complete Remission/ kompletná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby, z angl. Complete Remission with incomplete hematologic recovery

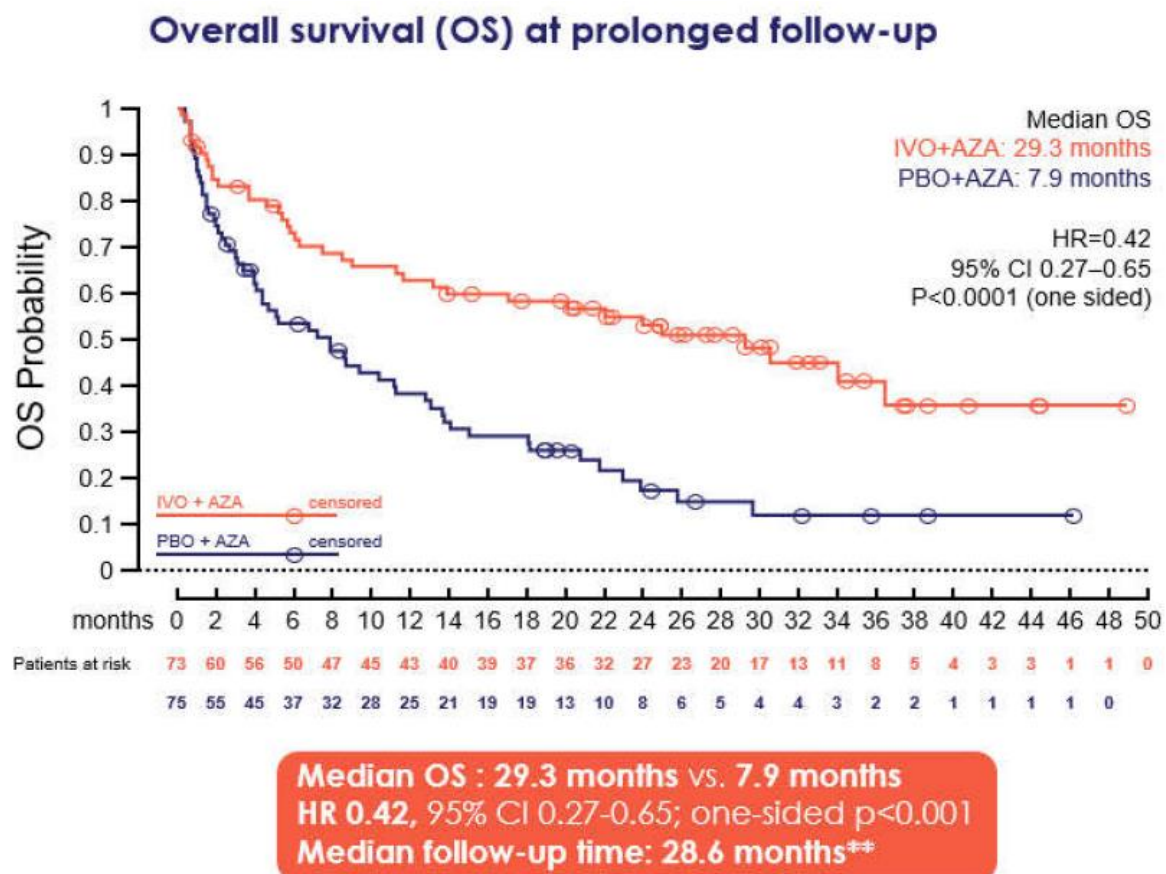
Do NMA vstupovali údaje zo štúdie AGILE pri mediáne sledovania 15,2 mesiaca a zo štúdie VIALE-A pri mediáne sledovania 20,5 mesiaca. Údaje pre OS boli analyzované pri mediáne sledovania 28,6 mesiaca pre štúdiu AGILE a 43,2 mesiaca pre štúdiu VIALE-A. Analýzy boli vykonané pre skupinu ITT pacientov.

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

IVO + AZA dosiahol voči VEN + AZA pomer šancí (HR, z angl. Hazard Ratio) v ukazovateli OS na úrovni 0,74 (95 % CrI<sup>14</sup> 0,46 – 1,18). Nižšie uvádzame graf s výsledkami mortality pre porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA (Obrázok 1).

Obrázok 1: Celkové prežívanie pri mediáne sledovania 28,6 mesiaca (neočistené o crossover), porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA



Zdroj: [1]

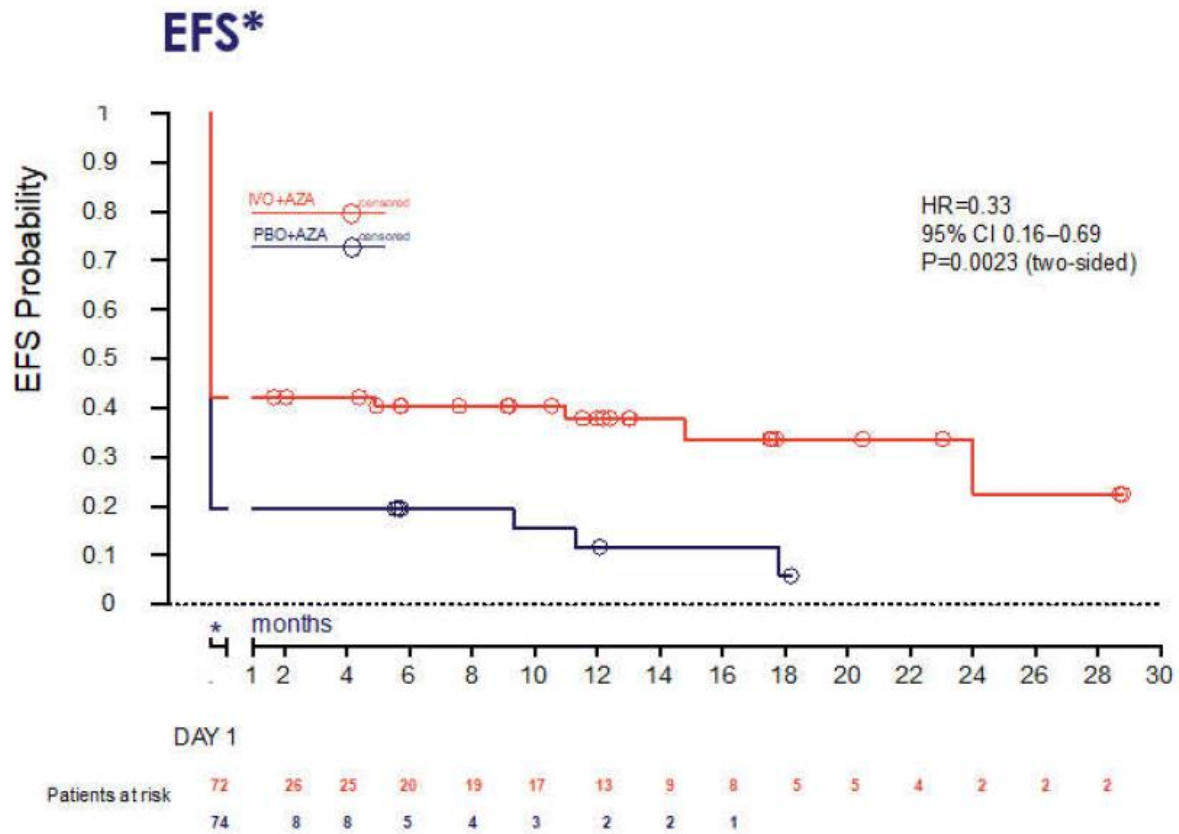
### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

#### EFS

IVO + AZA dosiahol voči VEN + AZA HR v ukazovateli EFS na úrovni 0,62 (95 % CrI 0,36 – 1,07). Nižšie uvádzame grafy s výsledkami EFS pre porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA s dvoma rôznymi definíciami EFS (Obrázok 2, Obrázok 3).

<sup>14</sup> Interval dôveryhodnosti, z angl. Credible Interval

Obrázok 2: Prežívanie bez udalostí pri mediáne sledovania 12,4 mesiaca, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA

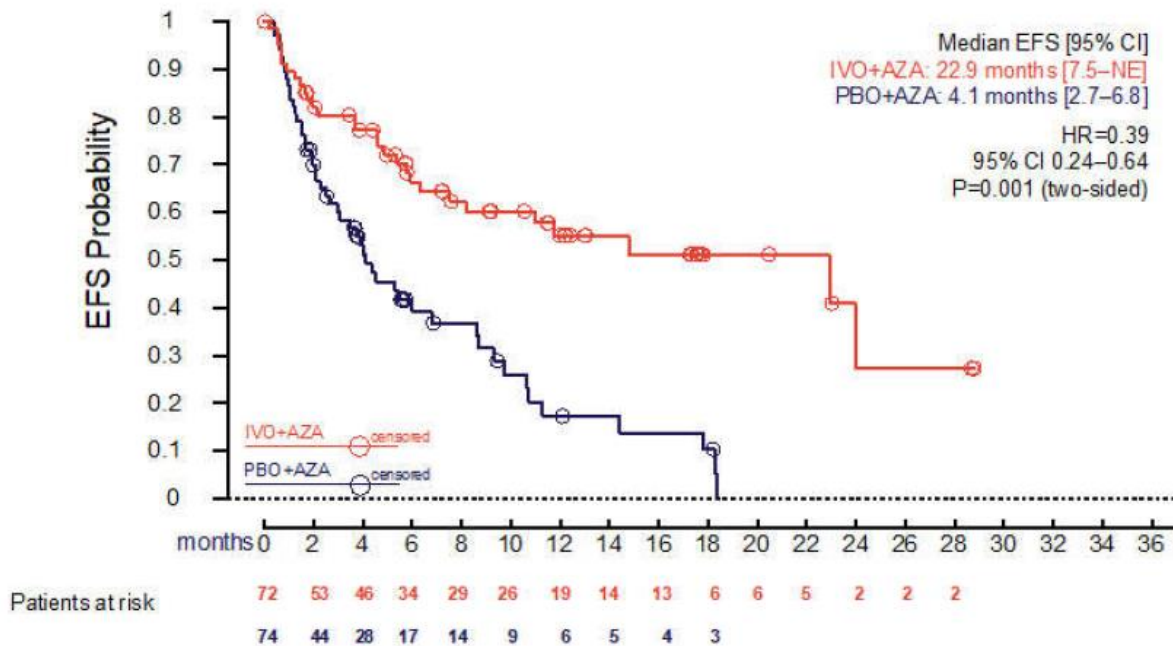


\*Ukazovateľ EFS je definovaný podľa štúdie AGILE. Jedná sa o kompozitný ukazovateľ pacientov, ktorým zlyhá liečba, dosiahnu relaps ochorenia alebo umrú. Zlyhanie liečby je definované ako nedosiahnutie CR do 24. týždňa. Táto udalosť sa v modeli nastavuje, ako keby sa udiala v prvý deň.

Zdroj: [1]

Obrázok 3: Exploratívna analýza inej definície prežívania bez udalostí pri mediáne sledovania 12,4 mesiaca, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA

## EFS<sup>\*\*</sup>: Exploratory analysis



<sup>\*\*</sup>Ukazovateľ EFS je definovaný podľa exploratívnej analýzy. Jedná sa o kompozitný ukazovateľ pacientov, ktorým zlyhá liečba, dosiahnu relaps ochorenia alebo zomrú. Zlyhanie liečby je definované ako nedosiahnutie CR, CRi, alebo morfológického stavu bez leukémie po minimálne 24 týždňoch liečby. Táto udalosť sa v modeli nastavuje, ako keby sa udiala v deň ukončenia liečby.

Zdroj: [1]

### CR/CRi

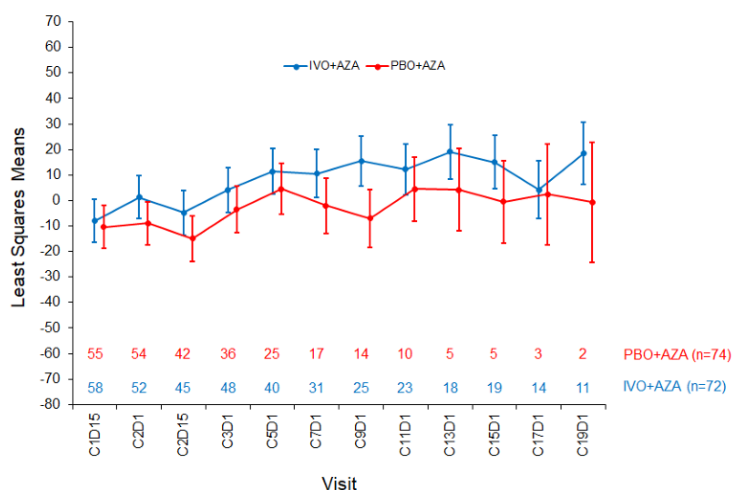
CR alebo CRi dosiahlo 54,2 % pacientov v ramene IVO + AZA a 16,2 % pacientov v ramene PLA + AZA. Pomer šancí (OR, z angl. Odds Ratio) je 5,90 (95 % CI: 2,69 – 12,97, p < 0,001) [11, str. 49].

IVO + AZA dosiahol voči VEN + AZA OR v ukazovateli dosiahnutia CR/CRi na úrovni ■■■ (95 % CrI ■■■ – ■■■).

### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života IVO + AZA voči VEN + AZA nebola v NMA hodnotená. Nižšie uvádzame graf s výsledkami kvality života pre porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA (Obrázok 4).

Obrázok 4: Kvalita života meraná dotazníkom EORTC QLQ-C30 (celkový zdravotný stav) zmena od počiatočnej hodnoty pre rôzne cykly liečby, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA



Zdroj: [9]

### 4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť IVO + AZA voči PLA + AZA bola hodnotená na základe klinickej štúdie AGILE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (71 pacientov v ramene IVO + AZA a 73 pacientov v ramene PLA + AZA).

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO bol sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. Treatment Related Adverse Events, **TRAE**) definovaný ako nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events, AE) vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

DR nedodal komparatívne dôkazy o bezpečnosti IVO + AZA voči VEN + AZA.

## 4.4. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 5: Nežiaduce udalosti u pacientov s aspoň jednou dávkou liečby, porovnanie IVO + AZA voči PLA + AZA

Event — no. (%)	IVO+AZA (N=71)	PBO+AZA (N=73)
All adverse events	70 (98.6)	73 (100)
Serious adverse events*	49 (69.0)	60 (82.2)
Febrile neutropenia	17 (23.9)	20 (27.4)
Pneumonia	14 (19.7)	16 (21.9)
Differentiation syndrome	6 (8.5)	1 (1.4)
Pyrexia	4 (5.6)	3 (4.1)
Adverse events of special interest†		
Differentiation syndrome	10 (14.1)	6 (8.2)
QT prolongation	7 (9.9)	3 (4.1)
Electrocardiogram QT prolonged	7 (9.9)	2 (2.7)
Syncope	0	1 (1.4)
Leukocytosis	0	0
Adverse events of special interest leading to treatment discontinuation		
Differentiation syndrome	0	1 (1.4)
Treatment-related adverse events‡	42 (59.2)	36 (49.3)
Nausea	17 (23.9)	12 (16.4)
Vomiting	14 (19.7)	8 (11.0)
Neutropenia	10 (14.1)	4 (5.5)
Serious treatment-related adverse events*	16 (22.5)	9 (12.3)
Febrile neutropenia	5 (7.0)	5 (6.8)
Adverse events leading to treatment discontinuation	19 (26.8)	19 (26.0)
Hematologic adverse events leading to treatment discontinuation	3 (4.2)	0
Febrile neutropenia	1 (1.4)	0
Neutropenia	1 (1.4)	0
Thrombocytopenia	1 (1.4)	0
Adverse events leading to treatment interruption	37 (52.1)	28 (38.4)
Hematologic adverse events leading to treatment interruption§	23 (32.4)	8 (11.0)
Neutropenia	16 (22.5)	3 (4.1)
Febrile neutropenia	7 (9.9)	6 (8.2)
Thrombocytopenia	5 (7.0)	1 (1.4)
Leukopenia	3 (4.2)	0
Anemia	1 (1.4)	0
Pancytopenia	1 (1.4)	0
Adverse events leading to dose reduction	4 (5.6)	0
Neutropenia	3 (4.2)	0
Thrombocytopenia	1 (1.4)	0
Adverse events leading to death	10 (14.1)	21 (28.8)

AZA denotes azacitidine, IVO ivosidenib, and PBO placebo.

Zdroj: [9]

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

Neidentifikovali sme špecifické riziká s podávaním IVO + AZA voči AZA. IVO je orálna liečba podávaná v tabletovej forme, ktorú si môže podávať pacient sám v domácom prostredí.

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### Interná validita

V hodnotení NICE externá hodnotiaca skupina (EAG, z angl. External Assessment Group) vyhodnotila štúdiu AGILE ako dobre vykonanú a vhodnú pre určenie účinnosti IVO + AZA voči PLA + AZA [11, str. 282]. Štúdia zahŕňala relatívne malý počet pacientov. V ukazovateli kvality života len malý počet pacientov vyplňalo dotazník v neskorších cykloch.

NMA považujeme za dostatočnú pre vyhodnotenie účinnosti IVO + AZA voči VEN + AZA, neidentifikovali sme výrazné nedostatky tohto porovnania. Do analýzy vstupoval pre porovnanie IVO + AZA voči VEN + AZA len malý počet štúdií (2).

### Externá validita

Pacienti zaradení do štúdie AGILE museli mať ECOG skóre 0-2. Zo štúdie boli vylúčení pacienti so sekundárne rozvinutou AML predliečení hypometylačnou látkou (napr. AZA).

Nevýhody NMA sú podobné ako pre štúdiu AGILE, nakoľko ide o štúdiu poskytujúcu všetky priame dôkazy pre rameno IVO + AZA. Kvôli nedostatku údajov boli do NMA zahrnuté aj údaje u pacientov bez mutácie IDH1.

## 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 predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami porovnania IVO + AZA voči AZA. V rámci výzvy na opravu č. 1 DR doplnil porovnanie IVO + AZA voči VEN + AZA. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pre oba komparátory. Za základný scenár DR považujeme model DR dodaný v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 z 13.12.2024.

Nižšie uvádzame vplyv zmien na ICUR voči VEN + AZA, nakoľko voči tomuto komparátoru je vypočítaná nákladovo-efektívna úhrada.

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.3 Populácia

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

##### Celkové prežívanie

**Neakceptujeme** modelovanie OS podľa DR voči žiadnemu z komparátorov. Meníme spôsob modelovania OS a vybranú extrapoláciu na Weibullove rozdelenie. Bližšie informácie uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR modeluje OS.
  - DR modeluje OS ako súčet podielu pacientov vo všetkých zvyšných stavoch, čo ide proti bežnému spôsobu modelovania rozdeleného prežívania, pri ktorom sa bežne dopočítava obsadenosť stavov, pri ktorých nie sú dostupné KM dáta. DR zároveň predpokladá konštantný hazard u pacientov v sprogredovanom stave, čo nepovažujeme za klinicky dôveryhodné.
  - V nastavení NIHO modelujeme OS do bodu vyliečenia podľa extrapolovanej krivky z dát. V bode vyliečenia modelujeme pre časť pacientov riziko úmrtnosti rovnaké ako pre



všeobecnú populáciu upravenú o SMR. Ostatní pacienti majú rovnaké riziko úmrtia, ako je modelované z vybranej extrapolácie z KM dát.

- Aplikovanie uvedenej zmeny znižuje ICUR voči VEN + AZA o 23,4-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** vybranú extrapoláciu lognormálnym rozdelením podľa DR. Komisia v NICE preferovala extrapoláciu Weibullovým rozdelením aj na základe odporúčaní odborníkov [12, str. 14]. Zmena extrapolácie na Weibullovo rozdelenie znižuje ICUR voči AZA o 11,2-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie prínosu IVO + AZA voči VEN + AZA v ukazovateli OS. Na základe výsledkov nepriameho porovnania DR nepreukázal štatisticky signifikantne lepšiu účinnosť v tomto ukazovateli. Meníme použité HR pre krivku VEN + AZA na 1. Pre modelovanie rovnakého OS bolo zároveň potrebné zmeniť predpoklad podielu vyliečených pacientov. Tento údaj sme zmenili v ramene VEN + AZA na rovnakú hodnotu, aká vychádzala pre IVO + AZA. Pri tejto zmene je po 3. roku v ramene VEN + AZA odhadovaný väčší podiel vyliečených pacientov ako v EFS stave. Táto zmena je však potrebná pre modelovanie rovnakého prínosu v OS. Zmena zvyšuje ICUR voči VEN + AZA o 4,7 mil. €/QALY.

### Prežívanie bez progresie

**Neakceptujeme** modelovanie EFS podľa DR. Meníme vybranú extrapoláciu na Weibullovu funkciu pre obe ramená. Bližšie informácie uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** vybranú extrapoláciu Lognormálnou funkciou podľa DR. Komisia v NICE preferovala extrapoláciu Weibullovou funkciou aj na základe odporúčaní odborníkov [12, str. 15]. Zmena extrapolácie na Weibullovu funkciu znižuje ICUR voči VEN + AZA o 45,6-tisíc €/QALY.

### Podiel pacientov s CR/CRI

**Akceptujeme** podiel CR/CRI pacientov **s neistotou**. DR od 7. cyklu nemodeluje žiadneho pacienta v EFS stave bez CR/CRI. Vo výzve na opravu č. 1 sme DR vyzvali, aby vysvetlil rozdielne modelovanie CR/CRI oproti modelovaniu v žiadosti pre agentúru NICE. DR nevysvetlil rozdielne modelovanie, avšak bližšie vysvetlil zdroj a dôvody použitia hodnôt v slovenskom podaní. Spôsobom, akým DR modeluje CR/CRI, nevlývajú konkrétne hodnoty do 7. cyklu významne na výsledok, a preto ich akceptujeme s neistotou. Neistota vyplýva z predpokladu, že 100 % pacientov dosiahne remisiu, čo nemusí odzrkadľovať klinickú prax.

### Vyliečenie (z angl. cure effect)

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. Aplikujeme SMR 1,2 a zapracovali sme možnosť vyliečenia aj pre rameno komparátora. Bližšie informácie uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanú mortalitu pre vyliečených pacientov. DR nastavil, že pacienti s CR/CRI po 3 rokoch a pacienti na následnej liečbe transplantáciou po 3 rokoch prežívajú podľa mortality všeobecnej populácie. V hodnotení NICE komisia akceptovala nastavenie odhadu vyliečenia po 3 rokoch, avšak akceptovala zvýšené riziko úmrtia pacientov aplikovaním štandardného pomeru úmrtia (SMR, z angl. Standardized Mortality Ratio) na úrovni 1,2. Aplikovanie SMR 1,2 zvyšuje ICUR voči VEN + AZA o 18,6-tisíc €/QALY. Predpoklad trvalého vyliečenia v modeli je spojený s neistotou, nakoľko nedisponujeme dlhodobými dátami potvrdzujúcimi, žeby IVO + AZA, VEN + AZA alebo AZA boli kuratívnu liečbou.
- **Neakceptujeme** zapracovanie predpokladu vyliečenia iba v ramene intervencie. Predpokladáme, že dlhodobé zotrvanie CR/CRI sa dá považovať za vyliečený stav bez ohľadu na konkrétnu liečbu. Táto zmena zvyšuje ICUR voči AZA o 8,9-tisíc €/QALY.

### 5.1.5 Údaje o kvalite života

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. Meníme zdroj kvality života pre všeobecnú populáciu a opravujeme hodnotu kvality života v stave sprogredovaného ochorenia. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zdroj kvality života pre všeobecnú populáciu. DR zapracoval pokles kvality života spojený s vekom na základe hodnôt kvality života pre všeobecnú populáciu na základe prieskumu

zdravia v Anglicku z roku 2014. V NIHO je štandardnom používať ako zdroj pre tieto hodnoty štúdiu Ara a Brazier [13]. Zmena zvyšuje ICUR voči VEN + AZA o 1,8-tisíc €/QALY.

- **Neakceptujeme** hodnotu kvality života v stave sprogredovaného ochorenia. DR v modeli používa nesprávnu hodnotu. Túto hodnotu sme opravili podľa zdroja dodaného v žiadosti o súčinnosť č. 1 [14, str. 17]. Ako zdroj sme použili výsledky z finálneho zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (z angl. Mixed Model for Repeated Measures, MMRM), pričom vypočítavame priemer medzi stavom na liečbe a bez liečby. Zmena znižuje ICUR voči VEN + AZA o 7,5-tisíc €/QALY.

### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### 5.1.7 Náklady

#### Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Ďalšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Pacienti v modeli zotrávajú na liečbe v stave EFS maximálne prvé 3 roky v modeli. Potom všetci pacienti na základe predpokladu 100 % podielu CR/CRi prechádzajú do vyliečeného stavu. Vyliečení pacienti nepokračujú ďalej na liečbe. Akceptujeme predpoklad vyliečenia po troch rokoch. V štúdií nebola dĺžka liečby limitovaná tromi rokmi. Nákladovo-efektívna úhrada je v NIHO nastavení odvodená s predpokladom, že pacienti s CR/CRi sú po troch rokoch liečby považovaní za vyliečených a ukončujú liečbu. Požadujeme preto upraviť indikačné obmedzenie (IO) o podmienku dĺžky uhrádzania liečby maximálne 3 roky, aby nastavenie modelu odzrkadľovalo realitu ohľadom generovania nákladov.
- DR modeluje zotrvanie na liečbe rôznymi funkciami pre obe ramená. Zatiaľ čo štandardne je potrebné výber rozdielných extrapolácií zdôvodniť, nastavenie rovnakých rozdelení s dobrým vizuálnym priebehom (napríklad lognormálne rozdelenie alebo generalizovaná gama rozdelenie) má nízky vplyv na výsledok.

#### Jednotkové náklady na lieky

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. Od 01/2025 sa zmenila sadzba DPH na 5 %, čo ovplyvnilo všetky lieky v zozname kategorizovaných liekov (ZKL). Aktualizovali sme úhrady za VEN a AZA na základe ZKL od 01/2025. Zmena zvyšuje ICUR voči VEN + AZA o 3,2-tisíc €/QALY.

#### Náklady na následnú liečbu

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. V modeli sme identifikovali chybu, pri ktorej sa nesprávne počítala dávka pre AZA v následnej liečbe. Túto chybu sme opravili. Zmena znižuje ICUR voči VEN + AZA o 1,0-tisíc €/QALY.

#### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

**Neakceptujeme** nastavenie DR. DR nemodeluje zahrnutie odpadu za orálne lieky. Zapracovali sme náklady za odpad za orálne lieky pre IVO a VEN cez náklady na polovicu balenia upravené o diskontážný faktor. Zmena zvyšuje ICUR voči VEN + AZA o 6,9-tisíc €/QALY.

#### Ostatné náklady

**Akceptujeme** predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model so zapracovaným porovnaním voči VEN + AZA (dodaný v odpovedi na výzvu na opravu 1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 3: Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	IVO + AZA	AZA	VEN + AZA
Roky života (nediskontované)			
<b>QALY</b>			
EFS s CR/CRi			
EFS bez CR/CRi			
Vyliečení pacienti (remisia)			
Vyliečení pacienti (SCT)			
PD			
disutility za AE			
<b>spolu</b>			
<b>Náklady</b>			
lieky			
administrácia			
prídavná liečba			
následná liečba			
AE manažment			
ostatné náklady			
<b>spolu</b>			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
<b>ICUR</b>			
Prahová hodnota - násobok *		10	10
Prahová hodnota - v € * <sup>15</sup>		226 506 €/QALY	226 506 €/QALY

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

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 4), kombinácia IVO + AZA dosahuje ICUR voči AZA na úrovni 770,0-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade ■■■ € (prahová hodnota pre porovnanie s VEN + AZA je 68,0-tisíc €/QALY).

**Aby liek Tibsovo bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 15 421,73 € (pri sadzbe DPH 5 %) a zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.**

<sup>15</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplýva z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Tabuľka 4: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	IVO + AZA	AZA	
Roky života (nediskontované)			
<b>QALY</b>			
EFS s CR/CRi			
EFS bez CR/CRi			
Vyliečení pacienti (remisia)			
Vyliečení pacienti (SCT)			
PD			
disutility za AE			
<b>spolu</b>			
<b>Náklady</b>			
lieky			
administrácia			
prídavná liečba			
následná liečba			
AE manažment			
ostatné náklady			
<b>spolu</b>			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
<b>ICUR</b>		<b>135 516 €/QALY</b>	<b>770 026 € / QALY</b>
Prahová hodnota – násobok *		10	3
Prahová hodnota - v € * <sup>16</sup>		226 506 €/QALY	67 952 €/QALY

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

### 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 5: 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
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.** To znamená, že vnímame stredne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpoklad trvalého vyliečenia v modeli a spôsob jeho zapracovania zvyšujú neistotu. Dáta zo štúdie AGILE nie sú dostatočne zrelé, aby potvrdili predpoklad vyliečenia.
- Modelovanie stavov nie je zapracované štandardným spôsobom. NIHO sa snažil upraviť modelovanie sprogredovaného stavu na klinicky dôveryhodnejšie, avšak neistota ohľadom neštandardného modelovania stále ostáva.

<sup>16</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

- Zapracovanie CR/CRi v modeli predpokladá dosiahnutie remisie pre všetkých pacientov v EFS stave od 7. cyklu, čo nemusí odrážať klinickú prax. Neočakávame, že by zmena údajov mala závažný výsledok na dopad na rozpočet.
- Údaje o celkovom prežívaní vykazovali numerický prínos IVO + AZA voči VEN + AZA. Odstránenie prínosu v OS tak predstavuje pozitívnu neistotu.

## 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

**Neakceptujeme** predložené nastavenie DR. DR predpokladá vstup 04/2025. Zmenili sme tento predpoklad na 06/2025. Zároveň sme upravili počet pacientov vstupujúcich prvý rok. DR predpokladal vstup všetkých pacientov vhodných na liečbu za rok 2025 bez ohľadu na modelovaný vstup do ZKL. Nakoľko však nie je realistické, aby pacienti čakali na liečbu dlhodobo, upravili sme výpočet vstupujúcich pacientov za rok 2025 rovnomerne podľa ostávajúcich mesiacov v kalendárnom roku od zavedenia do ZKL. Zároveň sme aktualizovali náklady za lieky podľa ZKL 01/2025.

DR v modeli predpokladá rovnomerné nahrádzanie liečby VEN + AZA a AZA (50 % podiel pre obe liečby). Nakoľko nedisponujeme lepšími údajmi na odhad tejto hodnoty, ponechávame tento údaj s neistotou.

### 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 6: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu IVO v danom období	5	8	8	9	9
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	4	7	10	11
<b>počet pacientov spolu</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
náklady na IVO pri požadovanej úhrade (■) (■) €	■	■	■	■	■
náklady na IVO pri nákladovo-efektívnej úhrade (■) (■) €	■	■	■	■	■
náklady na AZA v kombinácii s IVO	17 272 €	73 581 €	113 446 €	144 720 €	154 181 €
<b>náklady na IVO + AZA pri požadovanej úhrade - hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
<b>náklady na IVO + AZA pri nákladovo-efektívnej úhrade - hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (AZA a VEN + AZA)	18 075 €	57 348 €	72 384 €	83 990 €	88 230 €
<b>Čistý dopad IVO + AZA pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad IVO + AZA pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 7: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet pacientov začínajúcich liečbu IVO v danom období	8	8	8
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	5	8
<b>počet pacientov spolu</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
náklady na IVO pri požadovanej úhrade (■■■ €)	■■■	■■■	■■■
náklady na IVO pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■ €)	■■■	■■■	■■■
náklady na AZA v kombinácii s IVO	39 894 €	90 544 €	126 914 €
<b>náklady na IVO + AZA pri požadovanej úhrade - hrubý dopad</b>	■■■	■■■	■■■
<b>náklady na IVO + AZA pri nákladovo-efektívnej úhrade - hrubý dopad</b>	■■■	■■■	■■■
náklady na nahrádzanú liečbu (AZA a VEN + AZA)	36 552 €	64 697 €	76 904 €
<b>Čistý dopad IVO + AZA pri požadovanej úhrade</b>	■■■	■■■	■■■
<b>Čistý dopad IVO + AZA pri nákladovo-efektívnej úhrade</b>	■■■	■■■	■■■

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
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania 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 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?
<b>Právne aspekty</b>	
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)

IVO + AZA vykazuje prínos voči AZA v EFS a OS. IVO + AZA má potenciál byť kuratívna liečba.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Kategorizovanie lieku Tibsovo rozšíri lekárom možnosti liečby v indikácii AML pre pacientov nevhodných na indukčnú chemoterapiu. Možnosti liečby v tejto indikácii sú v súčasnosti limitované.

#### Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie IVO ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.



## 7.2. Organizačné aspekty

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

Tibsovo je liek podávaný v tabletovej forme orálnou cestou pacientom doma. Neočakávame výrazné zmeny poskytovania zdravotnej starostlivosti v dôsledku implementácie lieku Tibsovo.

### Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa DR by mal liečbu IVO + AZA predpisovať hematológ a onkológ.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme neobdržali vstup od žiadneho reprezentanta pacientov. Vzhľadom na predpokladaný vplyv na OS a možný kuratívny potenciál liečby očakávame pozitívne stanovisko pacientov k danej liečbe.

### Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Liečba Tibsovo sa dá indikovať iba v limitovanom počte centier na Slovensku, čo môže obmedziť prístup niektorých pacientov k liečbe.

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

Do hodnotenia sme neobdržali vstup od žiadneho reprezentanta pacientov. Očakávame, že oddialenie progresie/relapsu ochorenia môže pozitívne vplývať na život pacienta.

### Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali porozumieť, aké sú riziká spojené s ochorením a čo môžu byť nežiadúce účinky lieku.

### Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Neidentifikovali sme špecifické zraniteľné pacientske skupiny.

## 7.4. Právne aspekty

Neidentifikovali sme žiadne špecifické právne aspekty hodnotenia.

### **Autori**

Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: IP je prvým autorom hodnotenia; LŠ je druhým autorom hodnotenia.

### **Podpora**

Klinickí odborníci: do hodnotenia sa nezapojil žiadny klinický odborník

Pacientske organizácie: do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Piovarči I., Šeliga L.: Liečivo ivozidenib (Tibsovo) v kombinácii s azacitidínom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou s mutáciou IDH1 R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL108; 2025; 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 pacientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

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](http://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, Farmako-ekonomický rozbor lieku Tibsovo. Neverejná časť kategorizačného portálu. 2024.
- [2] Ganzel C, Roopcharan K, Sun Z, et al. Patients with AML Who Achieve Long Term Complete Remission Do Not Have a Normal Life Expectancy When Compared to the General Population. Analysis of 3,012 Patients Enrolled on 9 Consecutive ECOG-ACRIN Trials. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):690-690. doi:10.1182/blood-2021-149208
- [3] Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):697-712. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.018
- [4] Servier, Epidemiológia a manažment liečby pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) v podmienkach klinickej praxe na Slovensku. Neverejná časť kategorizačného portálu 01/2024
- [5] EMA, Tibsovo. Dostupné 10/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo>
- [6] EMA, Azacitidine Accord. Dostupné 10/2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/azacitidine-accord>
- [7] NCZI. Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ŠÚKL kódu lieku, diagnózy (MKCH-10\_5) a pohlavia poistenca rok 2023. 10/2024. Dostupné 10/2024 z: [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](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)
- [8] DR; Tibsovo in first-line acute myeloid leukemia patients with IDH1 mutation ineligible for intensive chemotherapy Indirect Treatment Comparison Report ; Version 10; 25th April 2024. Neverejná časť kategorizačného portálu.
- [9] Štúdia AGILE. NCT03173248: Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1 -Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531. doi:10.1056/nejmoa2117344
- [10] Štúdia AGILE. NCT03173248: De Botton S, Montesinos P, Vives Polo S, et al. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *JCO*. 2023;41(16\_suppl):7012-7012. doi:10.1200/jco.2023.41.16\_suppl.7012
- [11] NICE, Committee Papers. Single Technology Appraisal Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation [ID6198]. 2024. Dostupné 10/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13430497213>
- [12] NICE, Guidance. Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation [TA979]. 06/2024. Dostupné 11/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979/resources/ivosidenib-with-azacitidine-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-with-an-idh1-r132-mutation-pdf-82615858332613>
- [13] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [14] DR, Analysis to generate utility values from the AGILE trial using UK value sets, 2022. Dodané v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1.

## 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 ivozidenib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľkách 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: 15.11.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 13.12.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť dôkazy o klinickej účinnosti a bezpečnosti IVO + AZA voči VEN + AZA s dostatočnou metodologickou kvalitou a zapracovať ich do FEM a BIA.	DR dodal nepriame porovnanie a do modelu zapracoval porovnanie IVO + AZA voči VEN + AZA.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Opraviť modelovanie OS vo FEM.	DR upravil modelovanie OS v modeli spôsobom, pri ktorom narúša princípy modelovania rozdeleného prežívania. Zároveň DR predpokladá, že pacienti v stave sprogredovaného ochorenia budú mať konštantné riziko úmrtia.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Modelujeme OS podľa vlastných úprav a predpokladov. Viac informácií uvádzame v časti 5.1.4.
Doplniť do FEM náklady na navýšené testovanie prítomnosti mutácií IDH1 po zaradení lieku Tibsovo.	DR doplnil vyjadrenie zástupcu firmy Medirex, podľa ktorej bude testovanie IDH1 a IDH2 podliehať pod agregovaný výkon 7216A a dodatočné náklady z verejného zdravotného poistenia vznikajú nebudú.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Vysvetliť rozdiel použitých podielov pacientov s dosiahnutou CR alebo CRi medzi slovenským podaním a podaním pre britskú agentúru NICE.	DR neuviedol presné odôvodnenie rozdielu použitých hodnôt medzi NICE a slovenským podaním. DR bližšie vysvetlil zdroj a dôvody použitia hodnôt v slovenskom podaní.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> s neistotou. Nastavenie podielu pacientov s CR/CRi nemá však výrazný dopad na výsledok.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 11.11.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 15.11.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Predložiť dokument k odvodeniu hodnôt kvality života použitých v modeli.	DR dodal požadovaný dokument.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .