

Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26925, 26926

ATC skupina:

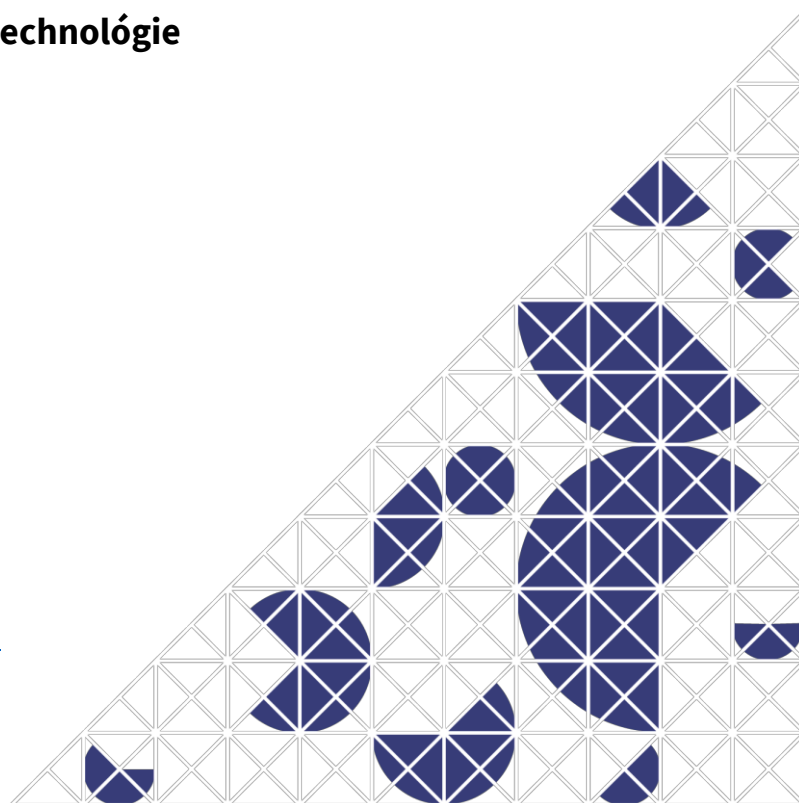
L01FX14 (L01XC37)

ŠÚKL kód:

5862D, 3475D

Publikované dňa:

12.05.2023

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

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 27/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritéria	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	12
3. Úvod	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	14
3.2. Opis a vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinického prínosu	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	23
4.2. Klinická účinnosť	23
4.3. Bezpečnosť	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	28
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	30
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	30
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	30
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	37
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	40
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	41
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	41
6.2. Základný scenár predložený DR	41
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	43
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	46
7.1. Etická analýza	46
7.2. Organizačné aspekty	47
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	47
7.4. Právne aspekty	48
8. Zdroje	50
9. Apendix	52
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	52
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	56
9.3. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	59
9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie	64

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému	16
Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index (IPI)	16
Tabuľka 4: Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek (aalPI)	16
Tabuľka 5: Režim Pola+R-CHP	20
Tabuľka 6: Režim R-CHOP	21
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	24
Tabuľka 8: Liečebný režim oboch ramien štúdie.....	24
Tabuľka 9: Ukazovateľ OS k DCO 2021 a DCO 2022	25
Tabuľka 10: Ukazovateľ PFS k DCO 2021 a DCO 2022	26
Tabuľka 11: Ukazovateľ CR z DCO 2022	26
Tabuľka 12: Ukazovateľ DFS k DCO 2021 a DCO 2022.....	26
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	32
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	34
Tabuľka 15: Prehľad kvality života v modeli podľa DR (štúdia GOYA).....	35
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR	38
Tabuľka 17: Výsledok ekonomického modelu podľa NIHO.....	39
Tabuľka 18: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	40
Tabuľka 19: Kalkulácia počtu pacientov podľa DR.....	42
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	42
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	43
Tabuľka 22: Kalkulácia počtu pacientov podľa NIHO.....	43
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky.....	44
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	45
Tabuľka 25: Výzva č. 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.	64
Tabuľka 26: Výzva č. 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.	64
Tabuľka 27: Žiadosť o súčinnosť č. 1 prostredníctvom e-mailu	65

Obrázky

Obrázok 1: Podiel pacientov DLBCL podľa štádia ochorenia (vľavo) a 5-ročné prežívanie (vpravo) (za roky 2012-2018)	15
Obrázok 2: Najčastejšie AE, definované ako udalosti akéhokoľvek stupňa, ktoré sa zaznamenali u aspoň 12 % pacientov v skupine (pre populáciu ITT)	28
Obrázok 3: Parametrizácie ukazovateľa OS v ramene Pola+R-CHP.....	33
Obrázok 4: Parametrizácie ukazovateľa OS v ramene R-CHOP	33
Obrázok 5: Parametrizácie ukazovateľa PFS v ramenách Pola+R-CHP a R-CHOP	34

Použité skratky

ABC	Aktivované B-bunkové centrum
A alebo H	Doxorubicín
aalPI	Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek
AE	Nežiaduce účinky
ASCT	Autológna transplantácia kmeňových buniek
AIC	Akaike informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
B	Bleomycín
BIC	Bayesovo informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
C	Cyklofosfamid
CAR-T	Imunobunková génová terapia využívajúca chimérický receptor antigénu
CI	Interval pravdepodobnosti (z angl. confidence interval)
CR	Kompletná odpoveď
DCO	Čas zberu údajov (z angl. data cut-off)

DFS	Prežívanie bez ochorenia (z angl. disease-free survival)
DLBCL	Difúzny veľkobunkový non-Hodgkinov lymfóm z B-buniek
DR	Držiteľ registrácie
E	Etopozid
EBV	Epstein-Barrovej vírus
EFS	Prežívanie bez udalosti (z angl. event-free survival)
EMA	Európska lieková agentúra
ERG	Evidence Review Group
ESMO	Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GCB	Germinálne centrum B-bunkového typu
GIT	Gastrointestinálny trakt
HR	Pomer rizík
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie
CHT	Chemoterapia
i.v.	Intravenózna forma
IHC	Imunohistochemia
IPI	Medzinárodný prognostický index
ITT	Intention-to-treat
LU	Lymfatické uzliny
KM dáta	Kaplan–Meier dáta
LyL	Lymfoma a Leukémia Slovensko (patientska organizácia)
MeSH	Nadpis medicínskych pojmov
MMAE	Monometylauristatín E
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NICE	National institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	Onkológ
ORR	Celková odpoveď (z angl. overall response rate)
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
P	Prednizón
PD	Sprogredované ochorenie (z angl. progression disease)
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
PMBCL	Primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm
POLA	Polatuzumab vedotín
Pola+R-CHP	Režim kombinácie liečiv polatuzumab vedotín, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite
R	Rituximab
R/R	Relaps/refraktérny
RCT	Randomizované kontrolné štúdie
R-CHOP	Režim kombinácie liečiv rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón
R-miniCHOP	Režim R-CHOP, u ktorého sa rituximab podáva v štandardnej dávke a ostatné liečivá v 50 % dávke.
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav na kontrolu liečiv
TTD	Čas do zhoršenia (z angl. time to deterioration)
ÚZP	Úhrada zo zdravotného poistenia
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti v klinickej praxi nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo-efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za 30 mg balenie lieku Polivy výške ■■■ eur a za 140 mg balenie lieku Polivy maximálne vo výške ■■■ eur. Neistota vyplýva najmä z použitia údajov o PFS zo štúdie POLARIX pre odvodenie výsledkov OS a tiež z použitia predpokladu, že prínos liečby časom nevyprchá.

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Polivy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme ako úsporu vo výške ■■■ mil. eur.

Ak by výška dohodnutej úhrady zohľadňovala aj NIHO odporúčanú minimálnu zľavu z dôvodu neistoty, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Polivy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude v tretí rok úspora vo výške ■■■ mil. eur.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti	07.11.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	08.11.2022
Zverejnenie projektového protokolu	10.1.2022
Prerušenie konania č. 1	29.2.2023 – 29.3.2023 (Dňa 28.2.2023 bola zverejnená výzva č. 1; DR odpovedal dňa 29.3.2023)
Prerušenie konania č. 2	7.4.2023 – 5.5.2023 (Dňa 6.4.2023 bola zverejnená výzva č. 2; DR odpovedal dňa 5.5.2023)
Vydanie odporúčania	12.05.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňujúce prerušenia)	128 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none">• Difúzny B-veľkobunkový non-Hodgkinov lymfóm (DLBCL)• MKCH-10¹: C83.3• MeSH²: Diffuse Large-Cell Lymphoma, Non-Hodgkin, Lymphoma <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dospelí ľudia s difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovym lymfómom, ktorí predtým naň neboli liečení <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dospelí ľudia s difúznym B-veľkobunkovým non-Hodgkinovym lymfómom, ktorí predtým naň neboli liečení. Pacienti musia mať skóre IPI (<i>International prognostic index</i>) 3-5 a ECOG výkonnostný stav 0-2.• Liečba je hradená v kombinácii s rituximabom (R), cyklofosfamidom (C), doxorubicínom (H) a prednizónom (P) (tzv. Pola+R-CHP)³ do progresie ochorenia, maximálne 6 cyklov kombinovanej liečby a ďalších 2 cyklov rituximabu v monoterapii.• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. <p>Preskripčné obmedzenie: „ONK“</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none">• Polatuzumab vedotín (POLA) je konjugát protilátky a liečiva, ktorý obsahuje humanizovanú imunoglobulín G1 anti-CD79b monoklonálnu protilátku a silné antimitotické činidlo monometyl auristatín E (MMAE).• POLA sa viaže na CD79b, povrchový antigén obmedzený na väčšinu zreých B-bunkových malignít vrátane DLBCL.• MMAE je silný analóg dolastatínu 10, ktorý prejavuje svoju cytotoxicitu väzbou na mikrotubuly, inhibuje polymerizáciu mikrotubulov, bunkové delenie a má indukovať apoptózu.• DR žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s R, C, H a P (v tzv. režime Pola+R-CHP)³• DR žiada o kategorizáciu liečiva v dvoch typoch balenia – 1x 30 mg (plc ifc) a 1x 140 mg (plc ifc)

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Nádory (C00-D48).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ Pola+R-CHP – Polatuzumab vedotín (Pola), rituximab (R), cyklofosfamid (C), doxorubicín (H) a prednizón (P)

	MeSH: Polatuzumab vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP⁴ je režim zložený z liečiv rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov DLBCL na Slovensku boli prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • CR (complete response; kompletná odpoveď) • DFS (disease free survival; prežívanie bez ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • Merané cez EORTC QLQ-C30⁵ a FACT-Lym⁶ <p>Ukazovatele klinickej účinnosti boli prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ R-CHOP – Rituximab (R), cyklofosfamid (C), doxorubicín (H), vinkristín (O) a prednizón (P)

⁵EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁶ FACT-Lym – dotazník Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁷ National Institute for Health and Care Excellence

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

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 hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 27.1.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 30.12.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

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

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 10.1.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (10.1.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej onkologickej spoločnosti, odborníka pre klinickú onkológiu a odborníčku na onkohematológiu z NOÚ. Na základe odporúčaní sme oslovili ďalšieho odborníka na onkohematológiu [REDACTED].

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 27.12.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) LyL.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

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

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1,2,3]

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

Difúzny veľkobunkový lymfóm vzniká klonálnou proliferáciou stredne veľkých až veľkých blastových buniek B-pôvodu (DLBCL) a je najčastejšie vyskytujúcim sa typom NHL. Ide o najčastejšie sa vyskytujúci lymfóm u dospelých a tvorí približne 31 % všetkých NHL v západných krajinách a celosvetovo 37 % B-bunkových lymfómov, čiže približne 1/3 prípadov NHL.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [4,5,6]

Etiológia DLBCL nie je jednoznačne objasnená. Pravdepodobná je spojitosť s vrodenými a získanými imunodeficientnými stavmi ako aj s faktormi vonkajšieho prostredia. Medzi rizikové faktory patria niektoré infekcie ako napríklad HIV, EBV (Epstein-Barrovej vírus), Hepatitída typu C alebo vysoké BMI. DLBCL sa vyskytuje vo všetkých vekových kategóriách, avšak s vekom jeho incidencia rastie. Medián veku pacientov v čase diagnostikovania ochorenia je v americkej populácii 66 rokov. Najviac pacientov s diagnostikovaným DLBCL je vo vekovej kategórii 65-74 rokov – 26,2% (bez ohľadu na pohlavie) [11]. Muži bývajú postihnutí častejšie ako ženy. Starší pacienti s DLBCL majú horšiu prognózu a horšie výsledky liečby v porovnaní s mladšími, a to aj pri porovnateľnej liečbe. DLBCL vzniká prevažne „de novo“, alebo môže byť aj výsledkom transformácie indolentného typu lymfómu. V slovenskej populácii je podľa publikácie Stratégia liečby malígnych lymfómov (Lymfómová skupina Slovenska; 2018; 23) medián veku pacientov v čase diagnostiky DLBCL 60 rokov.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1,7,8,9,10]

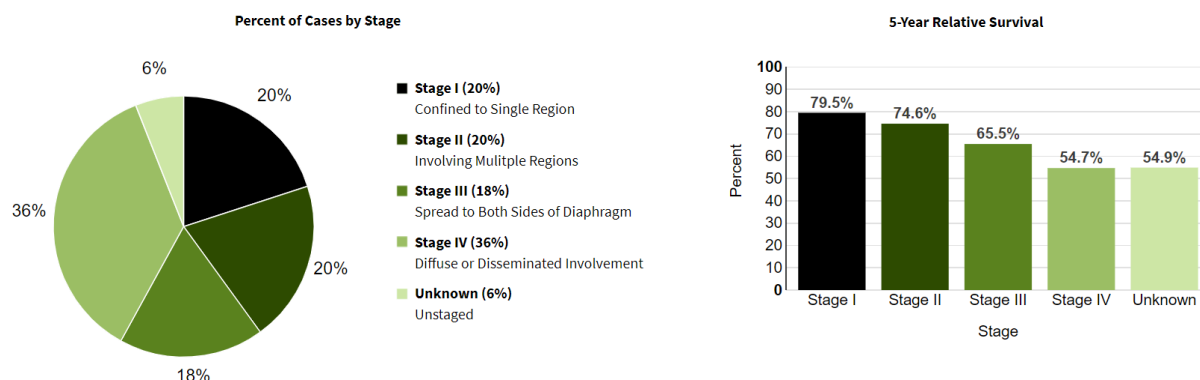
Základným klinickým prejavom DLBCL je rýchlo rastúca nádorová masa, schopná vzniknúť prakticky v každom orgáne alebo tkanive a príznaky sa môžu podobáť aj iným ochoreniam týchto orgánov/tkanív. Väčšina prípadov (60 %) má pôvod v lymfatických uzlinách, zvyšných 40 % sa vyskytuje v extranodálnych (mimouzlinových) miestach. Ako prvý príznak DLBCL má väčšina pacientov zväčšené lymfatické uzliny, ktoré sú nebolestivé, tuhšie na pohmat a môžu sa vyskytovať v rôznych oblastiach (napr. krk, slabiny, podpazušie). Najčastejšie to býva gastrointestinálny trakt (GIT), slezina, pečeň, centrálny nervový systém, kostná dreň, pľúca a obličky. Postihnutie kostnej drene sa uvádza v 11-27% prípadov. DLBCL však zriedka infiltruje periférnu krv.

Mnohí pacienti majú okrem lokálnych prejavov aj celkové príznaky, tzv. B-symptomatológiu. Medzi B-príznaky patrí chudnutie (strata hmotnosti viac ako 10 % za posledných 6 mesiacov), teploty (ak sa vylúčila infekčná príčina),

nočné potenie. Celkovo sú B-príznaky prítomné u 40 % pacientov, častejšie u pacientov v pokročilom štádiu ochorenia.

5-ročné relatívne prežívanie je odhadované na 64,6 % pacientov s DLBCL. 5-ročné prežívanie podľa pohlavia je takmer identické (64,3 % muži vs. 65 % ženy), pričom rozdiely sa pozorujú vo vekových kategóriách (<55 roční 79,4 %, 55-64 roční 70,6 % a 65< roční 54,8 %) [11]. Podiel pacientov, ktorým bol DLBCL diagnostikovaný v I. štádiu ochorenia je na úrovni 24 %, pričom 5-ročné relatívne prežívanie pacientov v I. štádiu ochorenia je 73,3 %. V grafoch nižšie je uvedený podiel pacientov podľa štádia ochorenia v čase diagnostikovania a proporcia pacientov s 5-ročným relatívnym prežívaním podľa štádia ochorenia (viď Obrázok 1).

Obrázok 1: Podiel pacientov DLBCL podľa štádia ochorenia (vľavo) a 5-ročné prežívanie (vpravo) (za roky 2012-2018)



Zdroj: [11]

LyL konštatuje, že nie všetci pacienti s DLBCL, ale ich časť sa po úspešnom ukončení 1. línie liečby dokáže vrátiť do „predchádzajúceho“ života a práce, samozrejme poznačení zvýšenou mierou únavy a prípadnými následkami liečby (mozgová hmla – zabúdanie mien, názvov a pod., neuropatie). Cieľom liečby je však úplné vyliečenie, takže ak pacient nezažil relaps ochorenia, opäť môžeme hovoriť o živote bez ochorenia. Ohľadne záťaže príbuzných LyL uviedol, že štandardná terapia 1. línie trvá v priemere 6-8 mesiacov a pre príbuzného to znamená zo začiatku zvýšené nároky na starostlivosť o pacienta, ak sú závažné príznaky ochorenia (napr. ťažké dýchanie, voda v pľúcach a pod.) Po odznení príznakov sú niektorí pacienti schopní takmer úplnej samostatnosti.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1,11,12,13]

Identifikácia diagnózy DLBCL by sa mala vykonávať v hematopatologickom laboratóriu s odbornými znalosťami v oblasti morfolologickej interpretácie a so zariadeniami na vykonávanie fenotypových a molekulárných vyšetrení. Chirurgická excízna biopsia zostáva optimálnou metódou diagnostiky. V ideálnom prípade by sa vzorka mala analyzovať v laboratóriu, kde je možné vykonávať výskum prietokovou cytometriou a extrakciu DNA a RNA. Ihlové biopsie a endoskopické biopsie by mali byť vyhradené pre pacientov, pre ktorých je chirurgický prístup nepraktický alebo by znamenal nadmerné riziko.

Morfológická diagnóza DLBCL by mala byť vo všetkých prípadoch potvrdená imunofenotypovými vyšetreniami, buď imunohistochémiou (IHC) alebo prietokovou cytometriou alebo kombináciou oboch techník. Použité panely musia byť navrhnuté tak, aby potvrdili B-bunkovú líniu, a musia byť dostatočne komplexné, aby zvýraznili možné varianty foriem, ako napr. imunoblastický lymfóm, primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm (PMBCL), B-bunkový lymfóm bohatý na T-bunky/histiocyty alebo EBV-pozitívny DLBCL u starších ľudí. Z prognostického hľadiska je dôležité imunohistochemické vyšetrenie, navrhovaný skrining podľa ESMO zahŕňa najmä gény (príp. proteíny) CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4, CyclinD1, CD5 a CD23. Vyšetrením expresie génov boli stanovené dve molekulové skupiny DLBCL: ABC a GCB. Musia sa tiež rozlíšiť alternatívne diagnózy, ktoré môže byť ťažké stanoviť len na základe morfológie a ktoré majú dôležité klinické dôsledky (napr. plazmablastický lymfóm alebo postihnutie mäkkých tkanív myelómom, Burkittov lymfóm, neklasifikovateľný B-bunkový lymfóm so znakmi medzi difúznymi veľkobunkovými lymfóm alebo niektoré prípady Hodgkinovho lymfómu).

Cieľom ďalších vyšetrení, ktoré sa u pacientov s lymfómom vykonávajú, je identifikácia postihnutých oblastí a určenie rozsahu ochorenia (stanoví sa štádium ochorenia), zhodnotenie celkového stavu pacienta, identifikácia rizikových faktorov (stanoví sa prognostický index) a posúdenie funkčného stavu dôležitých orgánov a závažnosti pridružených ochorení. Štádium DLBCL sa určuje podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor štádiovacieho systému (viď Tabuľka 2). Ann Arbor klasifikácia malígnych lymfómov je založená na identifikácii postihnutých lokalít a počte uzlín alebo orgánov zapojených do lymfómu, prítomnosti extranodálneho postihnutia a B-symptómov ochorenia.

Tabuľka 2: Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému

Štádium	
I	Postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín (LU)
II	Postihnutie viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice
III	Postihnutie viacerých oblastí LU na oboch stranách bránice
IV	Difúzne alebo viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
E	Priame extranodálne rozšírenie z LU alebo jedno izolované miesto extranodálnej choroby
A/B	B-symptómy: teploty, profúzne nočné potenie, úbytok hmotnosti viac ako 10% v priebehu posledných 6 mesiacov Bulky choroba: Maximálny priemer LU viac ako 10 cm

Zdroj: [13]

Veľmi dôležité je stanovenie prognózy u pacientov s DLBCL. Samotné klinické štádium nie je dostatočným prognostickým ukazovateľom, preto boli identifikované nezávislé prognostické faktory a na základe prítomnosti alebo neprítomnosti týchto faktorov sa vytvorili tzv. prognostické indexy. Tieto indexy odrážajú dynamiku rastu nádoru a jeho invazivitu (hladinu LDH⁸, štádium, postihnutie kostnej drene, počet postihnutých extranodálnych lokalít), reakciu pacienta na nádor a schopnosť tolerovať intenzívnu liečbu (B-príznaky, celkový stav). Najčastejšie používaným je tzv. medzinárodný prognostický index (IPI) a veku prispôsobený medzinárodný prognostický index (aaIPI) (viď Tabuľka 3 a Tabuľka 4).

Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index (IPI)

Nepriaznivé prognostické faktory	Počet nepriaznivých faktorov	Riziková skupina
Vek > 60 rokov	0 - 1	Nízke riziko
LDH > norma	2	Nízke - stredné riziko
ECOG výkonnostný stav ≥ 2	3	Stredné - vysoké riziko
Štádium ochorenia Ann Arbor III a IV	4 - 5	Vysoké riziko
Mimouzlinové postihnutie > 1 oblasti		

Zdroj: [1]

Tabuľka 4: Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek (aaIPI)

Nepriaznivé prognostické faktory	Počet nepriaznivých faktorov	Riziková skupina
LDH > norma	0	Nízke riziko
Výkonnostný stav ≥ 2	1	Nízke - stredné riziko
Štádium ochorenia III a IV	2	Stredné - vysoké riziko
	3	Vysoké riziko

Zdroj: [1]

⁸ LDH – laktát dehydrogenáza

Klinická prax na Slovensku

Diagnostika

Odborník A sa vyjadril, že väčšina pacientov má príznaky, ktoré sa líšia od prípadu k prípadu. Pacienti môžu mať príznaky-B (horúčka, nočné potenie, úbytok hmotnosti, bolesť z dôsledku lymfadenopatie a i., tzn. že pacient sa k lekárskej starostlivosti môže dostať mnohými spôsobmi a je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov (primárne hematológmi/onkológmi). Diagnostickým prístupom býva histologizácia lymfadenopatie (podľa dostupnosti lymfatickej uzliny). Odborník B tvrdí, že ochorenie je definitívne diagnostikované biopsiou zväčšenej lymfatickej uzliny alebo iného postihnutého tkaniva s následným histologickým vyšetrením.

Následná liečba

Podľa odborníka A je zaužívanou následnou liečbou v ďalších líniiach:

1. salvage (záchranná) chemoterapia (CHT) + autológa transplantácia krvotvorných buniek (TKB);
2. salvage - CAR-T⁹ liečba;
3. salvage alogénna TKB u fit pacientov.

U non fit pacientov podľa výkonnostného stavu a komorbidít – skrížene nerezistentné režimy CHT.

Odborník B sa vyjadril, že následnou liečbou je TKB (v prípade pacientov do 70 rokov, bez vážnych komorbidít), následne záchranná CHT (napr. R-ICE¹⁰, R-DHAP¹¹) – 2-4 cykly a vysoko dávková CHT s auto TKB. Ak pacient nie je vhodný na auto TKB, tak iná chemoterapia (napr. GemOx¹², bendamustín + obinutuzumab). V 3. línii CAR-T, iné schémy chemoimunoterapie, rádioterapia, klinická štúdia (ak je k dispozícii), príp. najlepšia dostupná podporná liečba (z angl. best supportive care).

Vyjadrenie LyL: Podľa prieskumu z roku 2022, v ktorom 1/4 respondentov tvoria pacienti s DLBCL, 12% pacientov navštívilo jedného špecialistu pred stanovením diagnózy, 30% pacientov dvoch špecialistov, 20% troch špecialistov, 13% štyroch špecialistov a až 19% pacientov navštívilo viac ako 5 špecialistov. 33% pacientov trvala diagnostika menej ako 3 mesiace, 18% od 3 do 6 mesiacov, 13% od 6 mesiacov do 1 roka a 8% viac ako rok. Pacienti zvyčajne navštvia pneumológa - bronchoskopia, urgent, interné, chirurgia.

Pozorovania z príbehov pacientov:

- diagnostiku vo viacerých prípadoch akceleruje náhle zhoršenie stavu a návšteva urgentu
- lepší scenár a prognóza pre pacienta je, ak je uzlina čo najviac viditeľná na tele, čo vedie k skoršej a správnej diagnostike

Liečba pacienta (A0025) [1,12,14,15]

MEDZINÁRODNÉ ODPORÚČANIA PODĽA ESMO

Liečebné stratégie by mali byť volené podľa veku, IPI, rozsahu ochorenia, rizikovej skupiny pacienta, komorbidít pacienta a dostupnosti/vhodnosti prístupov so zvýšeným dávkovaním podľa reálnej situácie pacienta. Po stanovení diagnózy DLBCL pacient podstupuje liečbu v 1. línii - štandardným režimom je liečba kombinovanou chemo-imunoterapiou tzv. R-CHOP – kombinácia cyklofosfamidu (C), doxorubicínu (H alebo A), vinkristínu (O) a prednizónu (P) s rituximabom (R). V prípade populácie, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, t. j. pacienti s IPI 3-5 sa odporúča terapia R-CHOP 6-8x (každých 21 dní), príp. R-CHOP 6x (každých 14 dní) s 2 ďalšími cyklami podávania R v monoterapii. V individuálnych závažnejších prípadoch je vhodné zvážiť R-CHOEP (oproti R-CHOP navyše etopozid – E) 6x (každých 14 dní), prípadne R-CHOP alebo R-ACVBP (R, A/H, C, vindezín - V, bleomycín - B, P) v kombinácii s vysokými dávkami chemoterapie a transplantáciou kostnej drene (ASCT). Cieľom terapie je navodenie úplnej remisie ochorenia, pričom je dôležité poznamenať, že pacienti s DLBCL, ktorí zostávajú bez progresie ochorenia po 24 mesiacoch od ukončenia 1. línii liečby, prežívajú dlhodobo a považujú sa za vyliečených [15].

U pacientov mladších ako 60 rokov je najviac odporúčaná liečba R-CHOP každých 21 dní, v porovnaní s liečbou každých 14 dní nebol dokázaný významný rozdiel. R-CHOEP/R-ACVBP neboli v štúdiách priamo porovnávané

⁹ CAR-T - Imunobunková génová terapia využívajúca chimérický receptor antigénu

¹⁰ R-ICE – rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid

¹¹ R-DHAP – rituximab, dexametazón, vysokodávkový citrabín, cisplatina

¹² GemOx – Gemcitabín, oxaliplatina

s terapiou R-CHOP v kategórii vysokorizikových pacientov. V štúdiách s vysokými dávkami chemoterapie alebo ASCT bol dokázaný benefit v progresii ochorenia, ale nie v celkovom prežívaní.

U pacientov medzi 60-80 rokom života prevláda najväčší prínos pri využití liečby R-CHOP s 8 dávkami R (celkovo). U pacientov starších ako 80 rokov kombinácia R s atenuovanou chemoterapiou, ako je R-miniCHOP, môže navodiť úplnú remisiu a dlhé prežívanie. R-miniCHOP predstavuje používanie R v plnej dávke a dávka ostatných liečiv je znížená na 50%. Nahradenie H gemcitabínom, E alebo lipozomálnym doxorubicínom, prípadne aj jeho vynechanie, možno zvážiť od začiatku alebo po niekoľkých cykloch u pacientov so srdcovou dysfunkciou alebo u celkovo slabších pacientov.

ODPORÚČANIA V SR sa zhodujú z vyššie uvedenými odporúčaniami podľa ESMO.

Podľa odborníkov A a B národné štandardné postupy existujú a sú definované Lymfómovou skupinou Slovenska [23].

Podľa vyjadrenia LyL praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, následne špecialista referuje k inému podľa výsledkov vyšetrenia. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta iné. Napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ, chirurg. Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse) nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET-CT pri diagnostikovaní, kontrole aj re-stagingu. Pacient chodí každé 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi. Užívanie jednotlivých druhov liekov je individuálne a závisí od charakteru nežiadúcich účinkov. Pre celé znenie vyjadrenia LyL vid' Appendix.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

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

3.2.1. Opis technológie (B0001) [16,17,18,19,20]

Pola+R-CHP

Polatuzumab vedotín (POLA) je konjugát protilátky namierenej proti CD79b (komponent B-bunkového receptora na povrchu B-lymfocytov) a liečiva, ktorý prednostne dopraví silnú antimetastatickú látku (monometylauristatín E alebo „MMAE“) do B-lymfocytov, čo má mať za následok naviazanie sa na mikrotubuly, zabránenie bunkového delenia a následne usmrtenie malígnych B-lymfocytov. Monoklonálna protilátka sa na CD79b viaže s vysokou afinitou a selektivitou. Molekula polatuzumab vedotín pozostáva z MMAE, ktorý je s humanizovanou monoklonálnou protilátkou podtriedy imunoglobulínu G1 spojený pomocou štiepateľného linkera.

R je liečivo patriace do skupiny cytostatík. Špecificky sa viaže na transmembránový antigén CD20, ktorý je neglykozylovaným fosfoproteínom, nachádzajúcim sa na pre-B a zrelých B lymfocytoch. Antigén je vyjadrený na >95 % všetkých B-bunkových NHL. CD20 sa nachádza na oboch normálnych a nádorových B-bunkách, ale nie na kmeňových hematopoetických bunkách, pro-B-bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív. Fab doména rituximabu sa viaže na CD20 antigén na B-lymfocytoch a Fc doména môže spustiť funkcie imúnneho efektora, čo má viesť k lýze B-buniek.

C je derivát oxazofosforínov. Je *in vitro* neaktívny, aktivuje sa prostredníctvom pečenej mikrozomálnych enzýmov na 4-hydroxycyklofosamid, ktorý je v rovnováhe so svojim tautomérom aldofosamidom. Cytotoxický účinok cyklofosfamidu je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA.

Táto interakcia (alkylácia) má za následok poškodenie DNA, konkrétne zlomy v DNA, prípadne prepojenie (spájanie) jednotlivých reťazcov DNA (cross-linking) a prepojenie DNA s replikačnými proteínmi. V bunkovom cykle má byť týmito poškodeniami narušený prechod G fázami, bunky nie sú schopné replikácie a apoptozujú.

H je fermentačný produkt huby *Streptomyces peucetius* a patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami. Účinkuje priamo – na zabezpečenie cytostatického účinku nie je potrebná metabolická aktivácia. Inaktivuje sa rozštiepením glykozidovej väzby. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Predpokladá sa, že ním môže byť:

- schopnosť viazať sa na DNA a následná interkalácia medzi dvojice báz, čo vedie k priestorovej prekážke spôsobujúcej inhibíciu syntézy DNA a RNA, alebo
- tvorba voľných radikálov, alebo
- väzba na bunkové membrány, alebo
- inhibícia aktivity topoizomerázy II.

P je nefluorovaný syntetický glukokortikoid na systémovú terapiu. Terapeuticky sa využívajú predovšetkým jeho účinky antiflogistické, antifibroplastické, antiedematózne, antialergické, imunosupresívne a antiproliferatívne. Prednizón je najskôr metabolizovaný v pečeni na aktívny metabolit – prednizolón. Prednizón sa viaže v citlivých bunkách na cytozólne proteíny glukokortikoidných receptorov. Výsledky zahŕňajú inhibíciu infiltrácie leukocyty v mieste zápalu, zásah do funkcie mediátorov zápalovej odpovede, potlačenie humorálnej imunitnej odpovede a zníženie opuchu alebo zjazvenia tkaniva. Po užití prednizónu bol popísaný okamžitý účinok, ako je transport lymfocytov a oneskorený účinok, ako je vplyv na celú proliferáciu krvných lymfocytov.

Režim dávkovania a balenia jednotlivých hore uvádzaných liečiv vo forme liekov sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 5). Navrhovaný režim Pola+R-CHP má pozostávať zo 6 cyklov Pola+R-CHP a následne 2 cyklov R v monoterapii.

Tabuľka 5: Režim Pola+R-CHP

Pola+R-CHP	Dávka	Počet aplikácií za 1 cyklus
polatuzumab vedotín	1,8mg/kg	1
rituximab	375 mg/m ²	1
cyklofosfamid	750 mg/m ²	1
doxorubicín	50 mg/m ²	1
prednizón	100 mg/deň	5

Zdroj: [1]

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [21]

Polivy bol registrovaný v EMA pre indikácie:

- v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (R) na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim/refraktérnym DLBCL, ktorí nie sú kandidátmi na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (01/2020)
- v kombinácii s rituximabom (R), cyklofosfamidom (C), doxorubicínom (H) a prednizónom (P) (t. j. R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným DLBCL (03/2022)

Všetky uvedené indikácie boli registrované pre intravenóznou formu podania pomocou balení 30 mg a 140 mg POLA.

POLA udelila EMA orphan dezignáciu od 05/2018.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným DLBCL.

- Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta – ECOG 0-2.
- Podmienkou hradenej liečby je IPI 3-5.
- Liečba je hradená do progresie ochorenia, maximálne však 6 cyklov kombinovanej liečby (Pola+R-CHP) a ďalších 2 cyklov R v monoterapii.
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ)

Navrhovaná indikácia je v porovnaní s registráciou v EMA užšia, nakoľko je bližšie špecifikovaný stav pacienta a závažnosť ochorenia (ECOG 0-2, IPI 3-5).

Odborníci A aj B sa vyjadril, že hodnotené liečivo sa tzv. „off-label“ nepoužíva.

3.2.4. Komparátory (B0001)

R-CHOP

Zahŕňa kombináciu R, C, H, O, P. Pre charakterizáciu R, C, H a P vid' 3.2.1.

O, resp. vinkristíniumsulfát je soľ vinkristínu, alkaloidu získaného zo zimozelene druhu *Vinca rosea*. „Vinka alkaloidy“ sú klasické „vretienkové jedy“, ktoré sa viažu na mikrotubulovú bielkovinu tubulín a blokujú bunky počas metafázy tým, že zabraňujú polymerizácii tubulínu a následnej tvorbe mikrotubulov ako aj tým, že indukujú depolymerizáciu existujúcich mikrotubulov. To môže ovplyvniť aj ďalšie bunkové systémy ako sú syntéza RNA a DNA, cyklický AMP¹³, biosyntéza lípidov a kalmodulín-dependentná Ca²⁺ transportná ATPáza.

¹³ AMP – adenosín monofosfát

O v súčasnosti nie je v SR registrovaný ani kategorizovaný, ale jeho použitie je rutinne povoľované MZ aj v indikácii NHL. Vzhľadom k jeho relatívne nízkej cene nepredpokladáme problém s jeho úhradou, preto ho akceptujeme ako komparátor (v rámci R-CHOP).

R-miniCHOP je variantom režimu R-CHOP, u ktorého sa R podáva v štandardnej dávke a ostatné liečivá v 50 % dávke. Podľa ESMO je táto intervencia vhodná pre pacientov nad 80 rokov. NIHO rozumie, že využitie R-miniCHOP má za následok vyššiu úroveň bezpečnosti a nižšiu úroveň klinickej účinnosti. Považujeme tento režim v rámci hodnotenia za súčasť R-CHOP, čo predstavuje konzervatívnejší prístup.

Režim dávkovania a balenia jednotlivých hore uvádzaných liečiv vo forme liekov sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 6). R-CHOP je štandardne podávaný v celkovom počte 6-8 cyklov CHOP a 8 cyklov R s prestávkami medzi cyklami po dobu 21 dní (tzv. R-CHOP21).

Tabuľka 6: Režim R-CHOP

R-CHOP	Dávka	Počet aplikácií za 1 cyklus
rituximab	375 mg/m ²	1
cyklofosamid	750 mg/m ²	1
doxorubicín	50 mg/m ²	1
vinkristín	1,4 mg/m ²	1
prednizón	100 mg/deň	5

Zdroj: [1]

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **R-CHOEP alebo R-COEP¹⁴** - Ide o kombináciu liečiv, ktoré sú súčasťou R-CHOP s prídavkom etopozidu (E) a v prípade R-COEP o nahradenie H s E. E však napriek tomu, že je v SR kategorizovaný, je podľa NCZI v diagnóze C83.3 využívaný v relatívne malej miere (26 pacientov v roku 2021), pričom môže byť súčasťou aj následných línii v tejto diagnóze [12,22]. Z toho dôvodu túto kombináciu liečiv za relevantný komparátor **nepovažujeme**.
- **R-ACVBP alebo R-CVP¹⁵** - V prípade R-ACVBP Ide o upravené formy R-CHOP – v prípade R-ACVBP absentuje O a je prítomný vindezín (V) a bleomycín (B), a v prípade R-CVP absentujú O a H a je prítomný V. B a V nie sú v SR kategorizované. Podľa NCZI bol za rok 2021 v diagnóze C83.3 podaný O 198 pacientom a B len 1 pacientovi, z toho dôvodu kombinácie R-ACVBP alebo R-CVP nepovažujeme za rutinne používané a **nepovažujeme** ich za relevantné komparátory [22].
- Pre určité špecifické agresívne podtypy DLBCL, ako napr. HGBL (DHL, DEL)¹⁶, plazmoblastový lymfóm, Alk+ DLBCL¹⁷ či tzv. lymfóm sivej zóny¹⁸ sú preferované liečebné protokoly **DA-EPOCH-R¹⁹, R-CODOX-M/R-IVAC²⁰ alebo GMALL-NHL 2002²¹**. Tieto podtypy sú však zriedkavejšieho charakteru a sú zvažované v individuálnych prípadoch, najčastejšie pre pacientov s prognosticky najnepriaznivejším ochorením, preto ich za relevantný komparátor **nepovažujeme** [23].
- **ASCT²² v kombinácii s HDC²³** zostáva podľa ESMO v prvej línii experimentálnou voľbou alebo môže byť navrhnutá pre vybraných vysokorizikových pacientov. Zo štyroch randomizovaných štúdií, ktoré porovnávali R+HDC+ASCT verus R-monoterapiu, polovica nepreukázala významný účinok ramena s ASCT a polovica preukázala pozitívny vplyv tohto ramena len v PFS a v OS nie. Táto forma terapie je vhodná len pre určitú skupinu pacientov (dobrý výkonnostný stav, bez komorbidít, s vekovým obmedzením do

¹⁴ R-CHOEP alebo R-COEP - rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, etopozid, prednizón alebo rituximab, cyklofosamid, vinkristín, etopozid, prednizón

¹⁵ R-ACVBP alebo R-CVP - rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vindezín, bleomycín, prednizón alebo rituximab, cyklofosamid, vindezín, bleomycín

¹⁶ HGBL (DHL, DEL) – High-grade B-cell Lymphoma (Double-Hit Lymphoma, Double-Expressor Lymphoma)

¹⁷ Alk+ DLBCL - Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma

¹⁸ Lymfóm sivej zóny - neklasifikovateľný B-bunkový lymfóm s črtami medzi DLBCL a cHL (cHL - klasický Hodgkin lymfóm)

¹⁹ DA-EPOCH-R – prispôsobené dávky (z angl. dose-adjusted) obsahujúce etopozid, prednizón, vinvinkristín, cyklofosamid, doxorubicín a rituximab

²⁰ R-CODOX-M/R-IVAC – rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín a metotrexát alebo rituximab, ifosfamid, etopozid a cytrabín

²¹ GMALL-NHL 2002 – protokol zahŕňajúci intenzívnu liečbu na báze rituximabu a metotrexátu

²² ASCT – autológna transplantácia kostnej drene

²³ HDC – vysokodávková chemoterapia

približne 70. roku života). Z týchto dôvodov uvádzanú kombináciu terapii za relevantný komparátor **nepovažujeme** [12].

Odborník A považuje za relevantné komparátory v hodnotenej indikácii R-CHOP, u starších pacientov R-miniCHOP a odborník B považuje za relevantné komparátory R-CHOP, u starších pacientov R-miniCHOP, R-CVP alebo R-COEP.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

DR žiada o kategorizáciu lieku Polivy v dvoch formách balenia – 30 mg (ID: 26925) a 140 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok (ID: 26926). V oboch prípadoch sa v balení nachádza 1x prášok na infúzny koncentrát (liek. inj. skl.). V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu na úrovni maximálnej ceny vo verejnej lekárni odvodené z úradne určenej ceny za 30 mg balenie vo výške 2 348,60 eur a za 140 mg balenie vo výške 10 931,30 eur [1].

DR v minulosti (2020-2022) žiadal v SR o kategorizáciu lieku Polivy (pod starším ATC kódom - L01XC37; ID: 20064). Žiadosť sa týkala balenia 140 mg a inej indikácie, konkr. „liečby dospelých pacientov v kombinácii s bendamustínom a rituximabom na liečbu relabujúceho alebo refraktérneho difúzneho B-velkobunkového non-Hodgkinovho lymfómu (DLBCL), ktorí nie sú kandidátmi na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek“ a bola zamietnutá z dôvodu nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti [24].

- V Anglicku je Polivy hradený
 - v indikácii liečby relabujúceho/refraktérneho DLBCL. NICE vydal v 09/2020 pozitívne odporúčanie na úhradu v prípade dodržania dohodnutej zľavy [25].
 - V priebehu hodnotenia predmetnej indikácie (03/2023) vydal NICE pozitívne odporúčanie na úhradu Polivy v kombinácii s režimom R-CHP pre pacientov s doteraz neliečeným DLBCL v prípade dodržania dohodnutej zľavy a s obmedzením pre populáciu s IPI 2-5 (širšie ako v prípade žiadosti na Slovensku) [26]. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.
- V ČR je Polivy hradený len v indikácii liečby relabujúceho/refraktérneho DLBCL. V hodnotenej indikácii v ČR Polivy hradený nie je [27].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos POLA v režime Pola+R-CHP na základe výsledkov klinickej štúdie POLARIX (NCT03274492), v ktorej bol režim Pola+R-CHP porovnávaný s režimom R-CHOP. DR očakáva prínos vo viacerých parametroch (podľa ukazovateľov štúdie), ako napr. EFS (prežívanie bez udalosti), ale najmä v ukazovateli PFS (prežívanie bez progresie), keďže podľa DR pacienti bez prvoliniovej progresie majú očakávané dožitie porovnateľné so všeobecnou populáciou. DR vidí v terapii Pola+R-CHP význam tiež kvôli dostupnosti liečby pre populáciu, ktorá mala doteraz obmedzené možnosti liečby (IPI 3-5).

Odborník A považuje za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe kompletnú remisiu (resp. kompletnú odpoveď - CR²⁴), celkové prežívanie (OS), PFS, prežívanie bez ochorenia (DFS), celkovú odpoveď (overall response rate – ORR²⁵) a kvalitu života. Očakáva, že bude vyliečených 80 % – 90 % pacientov s obmedzeným (limitovaným) štádiom DLBCL (asi tretina novodiagnostikovaných pacientov) a približne 60 % až 70 % v pokročilom štádiu (III. a IV. štádium Ann Arbor). Za klinicky významné považuje zlepšenie PFS a v dlhodobom sledovaní OS so zachovanou kvalitou života, zapojenie sa do pracovného procesu a redukciu dlhodobých následkov liečby. Odborník A konštatuje, že prevencia relapsu je dôležitým cieľom liečby DLBCL a že význam intervencie spočíva v tom, že pomôže ďalším 7 % pacientov vyhnúť sa relapsu a následnej potrebe transplantácie autológnych kmeňových buniek alebo terapie CAR-T. Odborník B považuje za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe kompletnú metabolickú remisiu, PFS a OS. Za klinicky významnú odpoveď na liečbu by považoval vyšší percentuálny podiel remisii a PFS v porovnaní s doterajším štandardom, ktorým je R-CHOP. Odborník B na základe výsledkov štúdie POLARIX významný klinický prínos hodnoteného liečiva v porovnaní s R-CHOP a pri dlhšom mediáne sledovania nevyklučuje ani zlepšenie v OS.

²⁴ CR – kompletná odpoveď (úplná remisia ochorenia)

²⁵ ORR – súčet CR (kompletná odpoveď) a PR (čiastočná odpoveď)

4. Hodnotenie klinického prínosu

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

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

POLA v kombinácii s R-CHP dosiahol v ukazovateli OS v indikácii predtým neliečeného DLBCL u dospelých pacientov na základe výsledkov s posledným DCO (06/2022) voči komparátoru R-CHOP.

Percento prežitia pacientov 30 mesiacov od začiatku sledovania bolo % v ramene Pola+R-CHP a % v ramene R-CHOP.

Výsledky analýzy ukazovateľov morbidity PFS a DFS preukázali k DCO 2022 režimu Pola+R-CHP - v prípade PFS; pri mediáne sledovania mesiacov. Percento pacientov bez progresie bolo 30 mesiacov od začiatku sledovania % pacientov (Pola+R-CHP) a % pacientov (R-CHOP). Ukazovateľ DFS preukázal, že riziko relapsu alebo smrti od poslednej CR bolo (percentuálne rozdiely v počte zaznamenaných CR medzi ramenami boli).

Analýza výsledkov hlásených pacientmi ukázala, že vplyvy režimov Pola+R-CHP a R-CHOP na zlepšenie fyzického fungovania, únava, symptómy lymfómu boli podobné (výsledky boli pod úrovňou štatistickej významnosti). Tiež nebolo pozorované žiadne zlepšenie symptómov súvisiace s liečbou periférnej neuropatie medzi oboma režimami. Medzi najčastejšie AE 3. a 4. stupňa patrili neutropénia, febrilná neutropénia a anémia.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele [1,28]

Mortalita

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

Morbidita

PFS (z angl. progression-free survival), definované ako čas od randomizácie do udalosti, ktorou mohla byť progresia alebo relaps ochorenia alebo smrť z akéhokoľvek dôvodu.

CR (z angl. complete response), definovaná ako úplná odpoveď organizmu podľa PET-CT po ukončení liečby (ukončená všetka plánovaná chemoimunoterapeutická liečba), vyhodnocovaná formou zaslepenej nezávislej

kontroly (z angl. blinded independent central review - BICR) a klinickým skúšajúcim (z angl. investigator). Inými slovami, je to zmiznutie všetkých znakov rakovinového ochorenia v odpovedi na liečbu, niekedy sa nazýva aj kompletná remisia. Nemusí to vo všetkých prípadoch znamenať, že bolo rakovinové ochorenie vyliečené.

DFS (z angl. disease free survival), t. j. prežívanie bez ochorenia, je definované ako čas od dátumu prvej zdokumentovanej CR, do dátumu relapsu alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny pre podskupinu pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou (z angl. best overall response).

Kvalita života

Kvalita života meraná prostredníctvom dotazníkov EORTC QLQ-C30 a FACT-Lym.

EORTC QLQ-C30 je najpoužívanejším nástrojom na hodnotenie kvality života u pacientov so špecifickými nádorovými ochoreniami. Pozostáva z 30 samostatných otázok, ktoré hodnotia rôzne aspekty fungovania pacienta, všeobecného zdravotného stavu a symptómov súvisiacich s rakovinou. Presnejšie povedané, pozostáva z piatich viacpoložkových funkčných škál (rola, fyzické, kognitívne, emocionálne a sociálne fungovanie), troch viacpoložkových škál symptómov (únava, bolesť a nevoľnosť a vracanie), jednotlivých položiek týkajúcich sa bežných symptómov v pacienti s rakovinou (dyspnoe, nespavosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka a finančné ťažkosti) a dve otázky hodnotiace celkovú kvalitu života.

FACT-Lym je nástroj pre hodnotenie kvality života s lymfómom, ktorý zahŕňa dotazník FACT-G a pätnásť ďalších položiek, ktoré sa týkajú špecifických záujmov o tomto ochorení.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s doteraz neliečeným DLBCL, u ktorých bol podávaný POLA a ako komparátor režim R-CHOP. Týmto kritériám zodpovedala len štúdia POLARIX, ktorú predložil vo FER aj DR (viď Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT03274492	POLARIX	Pola+R-CHP	R-CHOP	440:439 (Podskupina s IPI 3-5 273:272)	06/2026

Zdroj: [29,30]

Popis klinickej štúdie POLARIX [29,30]

Základná charakteristika štúdie

Štúdia POLARIX je randomizovaná, multicentrická dvojito-zaslepená placebo-kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnáva účinnosť a bezpečnosť liečiva POLA v kombinácii s R-CHP režimom (spolu tvoriaci režim Pola+R-CHP) vs. režim R-CHOP.

Celková populácia (z angl. intention-to-treat – ITT) pozostávala z 879 pacientov (439 v ramene R-CHOP; 440 v ramene Pola+R-CHP) a podskupina pacientov s IPI 3-5 pozostávala z 545 pacientov (272 v ramene R-CHOP; 273 v ramene Pola+R-CHP).

Účastníkom boli liečivá podávané v dávkach uvedených v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Liečebný režim oboch ramien štúdie

Intervenčné rameno			Kontrolné rameno		
Liečivo	Dávka	Forma	Liečivo	Dávka	Forma
POLA	1,8 mg/kg	i.v.			
R	375 mg/m ²	i.v.	R	375 mg/m ²	i.v.
C	750mg/m ²	i.v.	C	750mg/m ²	i.v.
H	50mg/m ²	i.v.	H	50mg/m ²	i.v.
PLA		i.v.	O	1,4mg/m ² (max. 2 mg/dávka)	i.v.
P	100 mg/deň	p.o.	P	100 mg/deň	p.o.

Zdroj: [30]

1 cyklus liečebného režimu (pre obe ramená) bol 21 dní. P bol podávaný v dňoch 1 až 5 každého 21-dňového cyklu počas 6 cyklov. R bol podávaný v kombinácii s ostatnými liečivami režimu Pola+R-CHP (počas 6 týždňov) a neskôr ako monoterapia v cykloch 7 a 8.

Hlavným primárnym ukazovateľom štúdie bolo PFS a hlavnými sekundárnymi ukazovateľmi OS, DFS a CR.

Sponzorom štúdie POLARIX je firma Roche.

Inklúzne a exklúzne kritériá:

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku od 18 do 80 rokov, s predtým neliečeným DLBCL a jeho podtypmi (veľký B-bunkový lymfóm bohatý na T-bunky/histiocyty; DLBCL pozitívny na vírus Epstein-Barrovej; anaplastický lymfóm kináza (ALK)-pozitívny veľký B-bunkový lymfóm; ľudský herpesvírus-8 (HHV8)-pozitívny DLBCL a i.). Inklúznym kritériom bolo tiež vyhodnotenie IPI 2-5; ECOG výkonnostný status 0-2; očakávaná doba prežitia \geq 12 mesiacov. Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorí mali históriu silných alergických alebo anafylaktických reakcií na ľudské alebo myšie monoklonálne protilátky, prípadne zvýšenú senzitivitu/alergiu na myšacie produkty; históriu indolentného lymfómu alebo folikulárneho lymfómu triedy 3B; kontraindikácie na akékoľvek látky prítomné v režime R-CHOP; pacienti s históriou transplantácií; pacienti s diagnostikovaným neklasifikovateľným typom lymfómu (B-bunkovým lymfóm so znakmi DLBCL a aj klasického Hodgkinovho lymfómu, tzv. lymfómy šedej zóny), s primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL), Burkittovým lymfómom; pacienti, ktorí užívali kortikosteroidy (prednizón alebo ekvivalentné) >30 mg/deň s účelom kontroly symptómov lymfómu.

Najnovšie doteraz publikované výsledky štúdie sú s časom zberu údajov (z angl. data cut-off – DCO) 06/2021 a sú súčasťou článku od Tilly et al. (2022) [29].

DR však prostredníctvom neverejnej časti dodal novšie dáta s DCO 06/2022, ktoré doteraz neboli publikované. DR vo FER uvádza, že dodané dáta sa týkajú len podskupiny pacientov s IPI 3-5 (62 % zo všetkých pacientov v štúdiu), t. j. identická s tou pre ktorú DR žiada úhradu [1,31].

Z toho dôvodu sa všetky nasledujúce dáta týkajú len tejto subpopulácie, pokiaľ nie je uvedené inak.

Opis populácie v štúdiu (IPI 3-5), ktorá je predmetom tohto hodnotenia:

Medián veku pacientov bol 67 rokov. Zo všetkých pacientov bolo 74 % (Pola+R-CHP), resp. 78 % (R-CHOP) starších ako 60 rokov. Ženy tvorili v oboch ramenách menej ako polovicu percentuálneho podielu pacientov (47 % v ramene Pola+R-CHP, resp. 43 % v ramene s R-CHOP). Výkonnostný status 2 malo 18 % (Pola+R-CHP), resp. 21 % (R-CHOP) pacientov a skóre Ann Arbor = IV malo 75 % (Pola+R-CHP), resp. 76 % (R-CHOP) pacientov.

4.2.3. Výsledky Pola+R-CHP v porovnaní s R-CHOP

Mortalita (D0001) [1,31]

Percento prežitia pacientov 30 mesiacov od začiatku sledovania bolo % v ramene Pola+R-CHP a % v ramene R-CHOP. Porovnanie z analýz OS z obdobia pri 28,2 mesačnom mediánovom sledovaní (DCO 2021) a sledovaní z DCO 2022 sú uvedené nižšie (viď Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Ukazovateľ OS k DCO 2021 a DCO 2022

		R-CHOP N=272	Pola+R-CHP N=273
DCO 2021	Pacienti s udalosťou (%)	43 (15,8)	40 (14,7)
	Stratifikovaný pomer rizík - HR (95% CI)	0,93 (0,60-1,43)	
	Nestratifikované HR (95% CI)	0,91 (0,59-1,41)	
DCO 2022	Pacienti s udalosťou (%)		
	Stratifikované HR (95% CI)		
	Nestratifikované HR (95% CI)		

Zdroj: [1]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Dáta PFS z DCO 2022 naznačujú [redacted] intervencie oproti komparátoru ([redacted]). Dĺžka sledovania bola v prípade ukazovateľa PFS v DCO 2022 [redacted] mesiaca. Percento pacientov bez progresie bolo 30 mesiacov od začiatku sledovania [redacted] % pacientov (Pola+R-CHP) a [redacted] % pacientov (R-CHOP). Podrobnejšie porovnanie analýz PFS je uvedené nižšie (viď Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Ukazovateľ PFS k DCO 2021 a DCO 2022

		R-CHOP N=272	Pola+R-CHP N=273
DCO 2021	Pacienti s udalosťou (%)	97 (35,7)	70 (25,6)
	Stratifikované HR (95% CI)	0,65 (0,47-0,88)	
	Nestratifikované HR (95% CI)	0,67 (0,49-0,91)	
DCO 2022 (mediánová dĺžka sledovania [redacted] mesiaca)	Pacienti s udalosťou (%)	[redacted]	[redacted]
	Stratifikované HR (95% CI)	[redacted]	
	Nestratifikované HR (95% CI)	[redacted]	

Zdroj: [1,31]

Vyhodnotenie CR prebiehalo prostredníctvom dvoch foriem – kontrolou BICR a klinickým skúšajúcim na konci liečby, percentuálny rozdiel medzi ramenami naznačuje [redacted]. Podrobné výsledky z DCO 2022 je možné vidieť nižšie (viď Tabuľka 11), rozdiel v hodnotách (v rámci jednotlivých ramien) medzi DCO 2022 a DCO 2021 [redacted].

Tabuľka 11: Ukazovateľ CR z DCO 2022

		R-CHOP N=272	Pola+R-CHP N=273
CR hodnotené BICR	Pacienti s CR (%)	[redacted]	[redacted]
	95 % CI	[redacted]	[redacted]
	Rozdiel v % (95 % CI)	[redacted]	[redacted]
CR hodnotené skúšajúcimi	Pacienti s CR (%)	[redacted]	[redacted]
	95 % CI	[redacted]	[redacted]
	Rozdiel v % (95 % CI)	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [1,31]

Z hodnotenia parametra DFS vyplynulo, že podľa najnovších dát (DCO 2022) riziko relapsu alebo smrti od poslednej CR bolo [redacted] (viď Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Ukazovateľ DFS k DCO 2021 a DCO 2022

		R-CHOP N=217	Pola+R-CHP N=236
DCO 2021	Pacienti s udalosťou (%)	57 (26,5)	42 (17,9)
	Stratifikované HR (95% CI)	0,62 (0,42-0,94)	
	Nestratifikované HR (95% CI)	0,66 (0,44-0,98)	
DCO 2022	Pacienti s udalosťou (%)	[redacted]	[redacted]
	Stratifikované HR (95% CI)	[redacted]	
	Nestratifikované HR (95% CI)	[redacted]	

Zdroj: [1,31]

Kvalita života (D0012, D0013) [32]

Výsledky kvality života boli prevzaté z hodnotiaceho reportu EMA, na ktorý sa odvolával aj DR. Dokument uvádza vybrané aspekty z vyššie spomínaných dotazníkov týkajúcich sa kvality života.

Výsledky pochádzajú z analýzy populácie ITT k DCO 2021. Klinicky významné zhoršenie je charakterizované ako ≥ 10 -bodové zvýšenie stupnice únavy oproti východiskovej hodnote (v prípade fyzického fungovania a únavy) a ≥ 3 -bodový pokles oproti základnej hodnote v prípade symptómov lymfómu. Nasledujúce výsledky sú uvádzané v kontexte TTD (čas do zhoršenia).

Fyzické fungovanie

Celkovo 183 pacientov (41,6 %) v ramene Pola+R-CHP a 187 pacientov (42,6 %) v ramene R-CHOP malo klinicky významné zhoršenie v hodnotách fyzického fungovania. Medzi ramenami nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku zhoršenia fyzického fungovania (stratifikované HR: 0,97 [95 % CI: 0,79-1,19]). Medián času do klinicky významného zhoršenia fyzického fungovania sa nedosiahol v ramene Pola+R-CHP a bol 25,5 mesiaca v ramene R-CHOP.

Únava

U pacientov v skupine R-CHOP došlo ku klinicky významnému zhoršeniu miery únavy skôr (medián 3,0 mesiace) ako pacienti v ramene Pola+R-CHP (medián 6,7 mesiacov). K DCO 2021 reportovalo klinicky významné zhoršenie únavy celkovo 223 pacientov (50,7 %) v Pola+R-CHP ramene a 230 pacientov (52,4 %) v ramene R-CHOP skóre (stratifikované HR: 0,94 [95 % CI: 0,78-1,13]). Výsledky nestratifikovanej analýzy boli podobné výsledkom stratifikovanej analýzy.

Symptómy lymfómu

K DCO 2021 bolo celkovo 148 pacientov (33,6 %) v ramene Pola+R-CHP a 138 pacientov (31,4 %) v ramene R-CHOP u ktorých došlo ku klinicky významnému zhoršeniu symptómov. Medzi ramenami sa nepozoroval žiadny rozdiel v riziku zhoršenia skóre lymfómu (stratifikované HR: 1,03 [95% CI: 0,81-1,30]). Mediány neboli dosiahnuté v žiadnom ramene.

Podobný trend bol pozorovaný aj pri iných symptómoch, ako napr. úbytok hmotnosti, horúčky alebo nočné potenie, kde nebol pozorovaný významný rozdiel v HR, s výnimkou potenia (HR=0,78 v prospech Pola+R-CHP).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť Pola+R-CHP v porovnaní s R-CHOP bola hodnotená na základe klinickej štúdie POLARIX, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.

4.3.3. Výsledky Pola+R-CHP v porovnaní s R-CHOP

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [29,33]

Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu bola do úvahy braná populácia ITT, pričom najnovšie dostupné dáta ohľadom nežiadúcich účinkov (AE) pochádzajú z DCO 06/2021.

Celkový bezpečnostný profil bol vo všeobecnosti podobný v oboch skupinách, s väčšinou rovnakými typmi a frekvenciou výskytu AE hlásených udalostí akéhokoľvek stupňa. Neboli zistené žiadne nové AE, t. j. bezpečnostný profil Pola-R-CHP bol v súlade so známym bezpečnostnými profilmi jednotlivých liekov.

- Najčastejšími AE 3. alebo 4. stupňa bola neutropénia (28,3 % v ramene Pola+R-CHP; 30,8 % v ramene R-CHOP), febrilná neutropénia (13,8 % v ramene Pola+R-CHP; 8 % v ramene R-CHOP) a anémia (12 % v ramene Pola+R-CHP; 8,4 % v ramene R-CHOP)
- Primárnu profylaxiu užívalo 90,1 % (Pola-R-CHP), resp. 93,2 % (R-CHOP)
- U 6,2 % (Pola+R-CHP), resp. 6,6 % (R-CHOP) došlo v dôsledku AE k predčasnému ukončeniu podávania najmenej 1 komponentu u podávaných režimov. Spomedzi týchto pacientov vysadilo z dôvodu AE (najmä neurologického charakteru) 4,4 % pacientov liečivo POLA (v skupine Pola-R-CHP) a 5,0 % vysadilo liečivo V (v skupine R-CHOP).
- K redukcii dávky z dôvodu toxicít došlo u 9,2 % pacientov (Pola+R-CHP) a 13,0 % pacientov (R-CHOP).
- Závažné AE boli hlásené u 34 % pacientov (Pola+R-CHP) a 30,6 % pacientov (R-CHOP).

- AE, ktoré skončili smrťou (AE 5. stupňa) boli hlásené v 13 prípadoch (Pola-R+CHP) a v 10 prípadoch (R-CHOP), pričom súviseli primárne s infekciami (pneumónia, resp. sepsa) alebo nevysvetliteľným úmrtím.
- Podiel AE v podobe periférnej neuropatie bol porovnateľný v oboch ramenách.

Obrázok 2: Najčastejšie AE, definované ako udalosti akéhokoľvek stupňa, ktoré sa zaznamenali u aspoň 12 % pacientov v skupine (pre populáciu ITT)

Adverse Event	Pola-R-CHP (N=435)		R-CHOP (N=438)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Peripheral neuropathy†	230 (52.9)	7 (1.6)	236 (53.9)	5 (1.1)
Nausea	181 (41.6)	5 (1.1)	161 (36.8)	2 (0.5)
Neutropenia	134 (30.8)	123 (28.3)	143 (32.6)	135 (30.8)
Diarrhea	134 (30.8)	17 (3.9)	88 (20.1)	8 (1.8)
Anemia	125 (28.7)	52 (12.0)	114 (26.0)	37 (8.4)
Constipation	125 (28.7)	5 (1.1)	127 (29.0)	1 (0.2)
Fatigue	112 (25.7)	4 (0.9)	116 (26.5)	11 (2.5)
Alopecia	106 (24.4)	0	105 (24.0)	1 (0.2)
Decreased appetite	71 (16.3)	5 (1.1)	62 (14.2)	3 (0.7)
Pyrexia	68 (15.6)	6 (1.4)	55 (12.6)	0
Vomiting	65 (14.9)	5 (1.1)	63 (14.4)	3 (0.7)
Febrile neutropenia	62 (14.3)	60 (13.8)	35 (8.0)	35 (8.0)
Headache	56 (12.9)	1 (0.2)	57 (13.0)	4 (0.9)
Cough	56 (12.9)	0	53 (12.1)	0
Decreased weight	55 (12.6)	4 (0.9)	52 (11.9)	1 (0.2)
Asthenia	53 (12.2)	7 (1.6)	53 (12.1)	2 (0.5)
Dysgeusia	49 (11.3)	0	57 (13.0)	0

Zdroj: [29]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [16]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Podávanie si však vyžaduje dohľad zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádorovým ochorením.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

POLA v kombinácii s R-CHP preukázal v ukazovateli OS v indikácii predtým neliečeného DLBCL u dospelých pacientov na základe výsledkov s posledným DCO (06/2022) [redacted] voči komparátoru R-CHOP. [redacted]

[redacted] Rovnako sa vyjadril vo FER aj DR. Percento prežitia pacientov 30 mesiacov od začiatku sledovania bolo [redacted] % v ramene Pola+R-CHP a [redacted] % v ramene R-CHOP.

Výsledky analýzy ukazovateľov PFS a DFS preukázali k DCO 2022 [redacted] režimu Pola+R-CHP - v prípade [redacted]; pri mediáne sledovania [redacted] mesiaca. Percento pacientov bez progresie bolo 30 mesiacov od začiatku sledovania [redacted] % pacientov (Pola+R-CHP) a [redacted] % pacientov (R-CHOP). Ukazovateľ DFS preukázal, že riziko relapsu alebo smrti od poslednej CR bolo [redacted]. Ukazovateľ CR bol vyhodnotený dvoma spôsobmi – prostredníctvom BICR a klinickým skúšajúcim. V oboch prípadoch došlo [redacted] (percentuálne rozdiely v počte zaznamenaných CR medzi ramenami boli [redacted]).

Kvalita života a komparatívna bezpečnosť sú v dostupných zdrojoch uvádzané len pre populáciu ITT. Analýza výsledkov hlásených pacientmi ukázala, že vplyvy režimov Pola+R-CHP a R-CHOP na zlepšenie fyzického fungovania, únava, symptómy lymfómu boli podobné (výsledky boli pod úrovňou štatistickej významnosti). Tiež nebolo pozorované žiadne zlepšenie symptómov súvisiace s liečbou periférnej neuropatie medzi oboma režimami. Celkový bezpečnostný profil bol v oboch ramenách podobný. Medzi najčastejšie AE 3. a 4. stupňa patrili neutropénia, febrilná neutropénia a anémia. Závažné AE boli hlásené u 34 % pacientov v ramene Pola+R-CHP a 30,6 % pacientov v ramene R-CHOP a k úmrtiam z dôvodu AE (primárne pneumónia) došlo v 13 prípadoch (Pola+R-CHP), resp. 10 prípadoch (R-CHOP).

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia POLARIX

Randomizovanú dvojito-zaslepenú placebo kontrolovanú klinickú štúdiu fázy III považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie Pola+R-CHP voči liečbe R-CHOP, ktorá je v súčasnosti štandardom liečby DLBCL. Dáta OS však považujeme za nezrelé, keďže ani pri najnovšom DCO 2022 nedošlo k dostatočnému počtu udalostí a preto je odhad dlhodobého prínosu v tomto ukazovateli neistý (■ % zaznamenaných úmrtí v ramene Pola+R-CHP vs. ■ % zaznamenaných úmrtí v ramene R-CHOP). V prípade ukazovateľa PFS považujeme dáta za stále nie za dostatočne zrelé, avšak zrelšie ako v prípade OS (■ % v ramene Pola+R-CHP, ■ % v ramene R-CHOP).

NICE vo svojom hodnotení pracoval s dátami k staršiemu DCO (2021), kde konštatoval nezrelosť výsledkov OS a čas sledovania nie je dostatočný na vyjadrenie sa k prínosu v celkovom prežívaní. Tiež vyjadril neistotu kvôli možnému attrition bias²⁶ niektorých sekundárnych ukazovateľov a ukazovateľov kvality života [26]. Tvrdí, že analýza podskupín (IPI 2 vs IPI 3-5) ukázala vyššiu klinickú účinnosť režimu Pola+R-CHP v populácii pacientov s vyšším rizikom závažnejšieho priebehu ochorenia, čo je v súlade so zámerom DR. Výsledky analýzy podskupín je však nutné interpretovať s opatrnosťou, keďže štúdia nebola navrhovaná na demonštrovanie štatisticky významných rozdielov medzi ramenami v jednotlivých podskupinách. Náhodné rozdelenie pacientov do ramien nemusí jednoznačne znamenať zníženie rizika selekčného bias, ktorý môže mať dosah na výsledky analýzy podskupín [34, strana 213].

Externá validita

Externú validitu prvej časti štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Keďže klinická štúdia POLARIX zahŕňala širšiu populáciu ako tá, o ktorú žiada DR kategorizáciu (IPI 2-5), DR dodal neverejné dáta analýz jednotlivých ukazovateľov pre subpopuláciu (IPI 3-5), t. j. takú, pre ktorú žiada DR na SR úhradu.

Podľa publikácie Stratégia liečby malígnych lymfómov (Lymfómová skupina Slovenska; 2018; 23) je udávaný medián veku celej slovenskej populácie s DLBCL v čase diagnostiky 60 rokov. V štúdiu POLARIX bol medián celkovej populácie pacientov 65 rokov, v prípade subpopulácie s IPI 3-5 67 rokov. Z toho môžeme predpokladať, že medián veku diagnostiky populácie pacientov s IPI 3-5 na Slovensku bude nižší ako v štúdiu POLARIX.

V dôsledku exkluzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Očakávané ukončenie štúdie POLARIX je plánované v 06/2026.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

²⁶ Attrition bias – bias vo výsledkoch štúdie z dôvodu nerovnovážneho úbytku pacientov počas štúdie, čo môže spôsobiť skreslenie dát z jednotlivých ramien, skupín.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

POLA v kombinácii s R-CHP pri požadovanej výške úhrady 2 348,60 eur za 30 mg balenie a 10 931,30 eur za 140 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla kombinácia Pola+R-CHP voči komparátoru R-CHOP ICUR vo výške ■-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota bola 181-tisíc eur / 1 QALY. V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje Pola+R-CHP voči R-CHOP ICUR vo výške 152-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 90,5-tisíc eur / 1 QALY. Pola+R-CHP dosahuje klinický prínos voči R-CHOP (+ ■ QALY) s inkrementálnymi nákladmi vo výške ■-tisíc eur.

Aby bol POLA nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. úhrada za 30 mg balenie lieku Polivy môže byť maximálne vo výške ■ eur a za 140 mg balenie lieku Polivy maximálne vo výške ■ eur, čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká miera neistoty, že kritéria nákladovej efektívnosti v klinickej praxi nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ % z nákladovo-efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za 30 mg balenie lieku Polivy výške ■ eur a za 140 mg balenie lieku Polivy maximálne vo výške ■ eur. Neistota vyplýva najmä z odvodenia prínosu v OS pomocou PFS zo štúdie POLARIX a z použitého predpokladu, že prínos nevyprchá.

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

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň (7 dní). Všetci pacienti vstupujú do modelu v zdravotnom stave prežívania pred progresiou ochorenia a v tomto stave zostávajú až do progresie ochorenia alebo smrti. V prípade progresie ochorenia, pacienti prechádzajú do zdravotného stavu po progresii a v tomto stave zostávajú až do stavu smrti. Prechody medzi jednotlivými stavmi sú ireverzibilné, pacient v zdravotnom stave po progresii sa nemôže vrátiť naspäť do zdravotného stavu prežívania pred progresiou ochorenia. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie POLARIX z DCO 06/2022 pre subpopuláciu s IPI 3-5. DR v základnom scenárii porovnáva režim Pola+CHP s režimom R-CHOP a predpokladá, že pacienti, ktorí nesprogredujú do 2 rokov, sa vo väčšine prípadov môžu považovať za vyliečených. Po dlhšej dobe sledovania (okolo 42 mesiacov) krivky prežívania prechádzajú do fázy platô, z toho dôvodu použil DR tzv. mixture-cure model, ktorý pracuje s dvoma skupinami pacientov – nevyliečenou (■ % pacientov pri Pola+R-CHP a ■ % pri R-CHOP) a vyliečenou časťou (■ % pri Pola+R-CHP a ■ % pri R-CHOP).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. V prípade hodnotenia NICE bol predložený rovnaký typ modelu s rovnakým rozdelením stavov, keďže predstavuje v onkológii štandardne zaužívaný prístup v ekonomických hodnoteniach. Akceptujeme aj výber komparátora, keďže režim R-CHOP predstavuje v súčasnosti štandard v klinickej praxi v predmetnej indikácii.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 63 rokov. Zvolený časový horizont bol 37 rokov, čo predstavuje doživotné obdobie liečby a diskontná sadzba pre prínosy a náklady 5%. V základnom nastavení modelu bola priemerná hmotnosť pacienta ■ kg a výška ■ cm. Podiel mužov dosahoval ■ %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- V hodnotení NICE bola akceptovaná priemerná váha 80,1 kg z dôvodu, že táto váha zodpovedala subpopulácii pacientov zo západnej Európy, USA, Kanady a Austrálie. Podľa NICE táto váha presnejšie zodpovedá populácii pacientov v klinickej praxi. Z toho dôvodu sa stotožňujeme s nastavením podľa NICE [26, str. 10]. Toto nastavenie viedlo k navýšeniu ICUR v porovnaní s R-CHOP o 6,1-tisíc eur / 1 QALY.
- V štúdií POLARIX bol priemerný vek celej populácie 65 rokov a priemerný vek subpopulácie s IPI 3-5 67 rokov. Takýto vek nekorešponduje s klinickou praxou na Slovensku, kde je priemerný vek v čase diagnostiky DLBCL podľa literatúry 60 rokov [23]. ERG v hodnotení NICE akceptovala (pre populáciu s IPI 2-5) vek 63 rokov.
Na základe pozorovania zo štúdie, že subpopulácia s IPI 3-5 má mierne vyšší priemerný vek v čase diagnostiky ochorenia, akceptujeme nastavenie DR (63 rokov).
- V hodnotení NICE bol predložený model s horizontom 60 rokov, čo ERG konštatovala ako zbytočne dlhý čas, keďže štandardom pre doživotný horizont býva dosiahnutie veku pacienta 100 rokov. Napriek tomu kvôli minimálnemu rozdielu vo výsledku horizont predložený DR (60 rokov) NICE akceptoval [34, str. 219]. NIHO sa stotožňuje s názorom ERG a akceptuje predložený horizont od DR (37 rokov).

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil údaje o účinnosti prevzaté zo štúdie POLARIX pre subpopuláciu s IPI 3-5. Tieto údaje boli poskytnuté z najnovšieho známeho DCO (06/2022), ktoré ešte nie sú verejne publikované. Z toho dôvodu boli poskytnuté v obchodné tajomstvo prostredníctvom Iných podaní. Medián sledovania v prípade primárneho ukazovateľa PFS bol ■ mesiaca. Terapia R-CHOP, identifikovaná ako jediný relevantný komparátor bola súčasťou štúdie POLARIX. Údaje o nežiadúcich účinkoch predložené DR pochádzajú zo štúdie POLARIX z DCO 2021 a sú verejne publikované [29]. V modeli sú uvažované nežiadúce účinky stupňa 3 a viac s frekvenciou väčšou ako 2 % pacientov v ľubovoľnom ramene.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu **akceptujeme**, je však spojený s veľmi významnou neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu z dôvodu nedostatočnej zrelosti dát. Model obsahuje v základnom scenári relevantný komparátor. Podrobnú diskusiu o adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Uvádzaná miera neistoty vyplýva z nedostatočnej zrelosti dát OS z dôvodu nízkeho počtu dosiahnutých úmrtí. V čase DCO 2022 bolo v ramene Pola+R-CHP dosiahnutých ■ udalostí (■ %) a v ramene R-CHOP ■ udalostí (■ %). Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné.
- V prípade hodnotenia NICE boli k dispozícii dáta zo skoršieho DCO (2021) a pre subpopuláciu s IPI 2-5, ktoré NICE akceptoval. Evidence Review Group (ERG) však podobne konštatovala nezrelosť výsledkov ukazovateľa OS (v prípade hodnotenia NICE 12 % v ramene Pola+R-CHP a 13 % v ramene R-CHOP) [34, str. 181, 210].

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR pre projekciu OS používa v základnom scenári mixture-cure model, v ktorom u časti populácie predpokladá vyliečenie (■ % v ramene Pola-R-CHP a ■ % v ramene R-CHOP) a ich úmrtnosť sa riadi všeobecnou mortalitou

a u časti pacientov, ktorí nie sú vyliečení sa ich prežívanie riadi parametrizáciou. DR zdôraznil, že v základnom scenári kvôli nezrelosti dát OS (nizky počet dosiahnutých udalostí v DCO 2022), bol parameter OS informovaný (odvodený) z PFS. V takomto prípade sa ako vstup do modelu použije rovnaká frakcia pacientov v dlhodobej remisii, ktorá je odhadovaná v krivkách PFS a vytvoria sa parametre pre OS pomocou metódy maximálnej pravdepodobnosti. Preto model predpokladá, že tých pacientov, u ktorých nedôjde k progresii alebo predčasne nezomrú, možno považovať za pacientov s dlhodobým prežívaním. Obidve ramená boli extrapolované nezávisle, vzhľadom k tomu, že predpoklad proporcionality rizík nebol dodržaný. DR extrapoluje predpokladaný prínos pomocou exponenciálnej funkcie. Z dôvodu, že parametrizácie pomocou funkcií Weibull, Log-logistic, Log-normal a generalizovaná Gamma nekonvergovali v jednom alebo v oboch ramenách (v tabuľke nižšie symboly N.A.), pre vyhodnotenie štatistického fitu DR diskutoval iba použitie parametrizácií exponenciálnej, Gompertz a Gamma, z ktorých vybral DR pre najvhodnejší štatistický fit ku KM dátam exponenciálnu funkciu (Tabuľka 13).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber exponenciálnej funkcie **akceptujeme**, projektovanie celkového prežívania je však spojené s neistotou z dôvodu nezrelosti dát. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

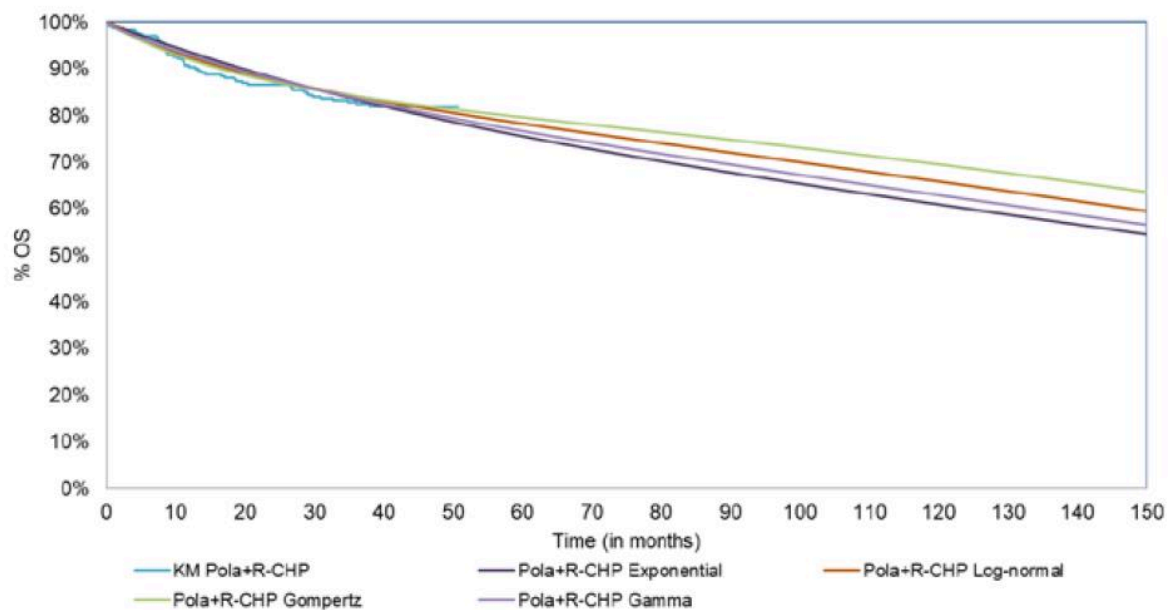
- Prínos OS odvodený cez PFS je neistý, ale akceptujeme ho v tomto prípade z nasledujúcich dôvodov: predmetnou indikáciou je dostatočne skoré štádium ochorenia s nádejou na vyliečenie, PFS môže preto viac korešpondovať s OS; z dôvodu skorého štádia je časovo náročné realizovať klinickú štúdiu s dostatočným počtom pozorovaných udalostí PFS; akceptovanie OS prínosu na základe PFS pri skorom štádiu býva tiež štandardom v iných HTA agentúrach.
- S výberom exponenciálnej funkcie súhlasíme, pretože poskytuje podľa AIC/BIC kritérií najvhodnejší štatistický fit (Tabuľka 13). Taktiež dostatočne vizuálne aproximuje KM dáta (Obrázok 3, Obrázok 4).
- ERG v hodnotení NICE konštatuje, že predložená forma ekonomického modelu (mixture-cure) s OS informovaným z PFS je adekvátna pre použitie v predmetnom hodnotení.
- Dňa 28.2.2023 bol DR prostredníctvom portálu kategorizácie doručená výzva na opravu so žiadosťou o podrobnejšie vysvetlenie ako bol OS informovaný PFS a použitý parameter lambda exponenciálnej funkcie. DR v odpovedi zo dňa 29.3.2023 ozrejmil, že sa v prípade OS brala do úvahy rovnaká časť „vyliečených“ pacientov ako v prípade PFS. K odôvodneniu parametra lambda sa DR nevyjadril.

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	305 (3)	312 (1)	315 (2)	321 (1)
Weibull	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Log-logistic	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Log-normal	304 (2)	315 (3)	N.A.	N.A.
Generalised Gamma	N.A.	N.A.	313 (1)	328 (4)
Gompertz	302 (1)	313 (2)	315 (3)	325 (2)
Gamma	305 (4)	316 (4)	315 (4)	326 (3)

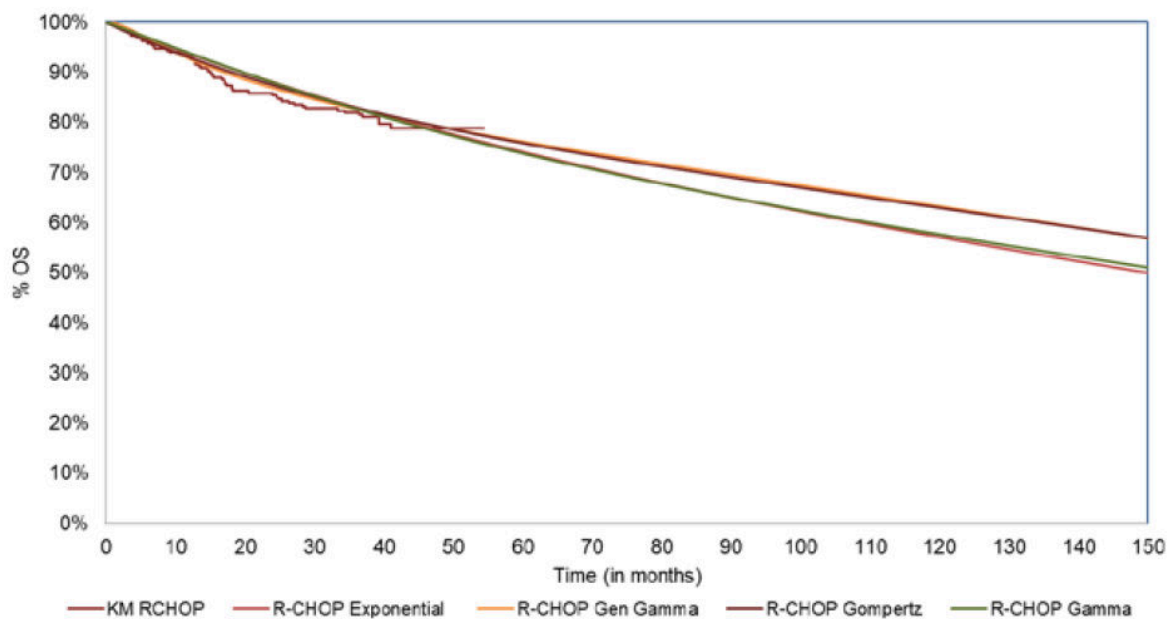
Zdroj: [1]

Obrázok 3: Parametrizácie ukazovateľa OS v ramene Pola+R-CHP



Zdroj: [1]

Obrázok 4: Parametrizácie ukazovateľa OS v ramene R-CHOP



Zdroj: [1]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek Pola+R-CHP a R-CHOP tiež pomocou exponenciálnej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Podľa DR parametrizácie s využitím funkcií Weibull, Log-logistic, Log-normal a Gen. Gamma nekonvergovali v jednom alebo v oboch ramenách, DR preto diskutoval parametrizácie pomocou funkcií exponenciálna, Gompertz a Gamma. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza exponenciálna funkcia po funkcii Gamma ako 2. najpriaznivejšia, avšak napriek tomu ju DR zvolil kvôli zachovaniu konzistentnosti a konzervatívnejšiemu prístupu (Tabuľka 14).

DR použil do 30,9 mesiaca parametrizáciu na základe KM dát zo štúdie POLARIX, od tohto času do 42. mesiaca dáta zo štúdie GOYA. GOYA je multicentrická štúdia 3. fázy videntickej indikácii ako štúdia POLARIX s ramenami

obinutuzumab+R-CHOP vs. R-CHOP s dlhším mediánom sledovania (podľa DR 47,5 mesiaca). Od 42. mesiaca DR použil extrapolované dáta pomocou exponenciálnej funkcie. DR aj v tomto prípade využil mixture-cure model, ktorý ráta s vyliečenou časťou a nevyliečenou časťou s rovnakými podielmi pacientov ako v ukazovateli OS. KM dáta štúdie POLARIX boli kontrolované klinickým skúšajúcim (z angl. investigator).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

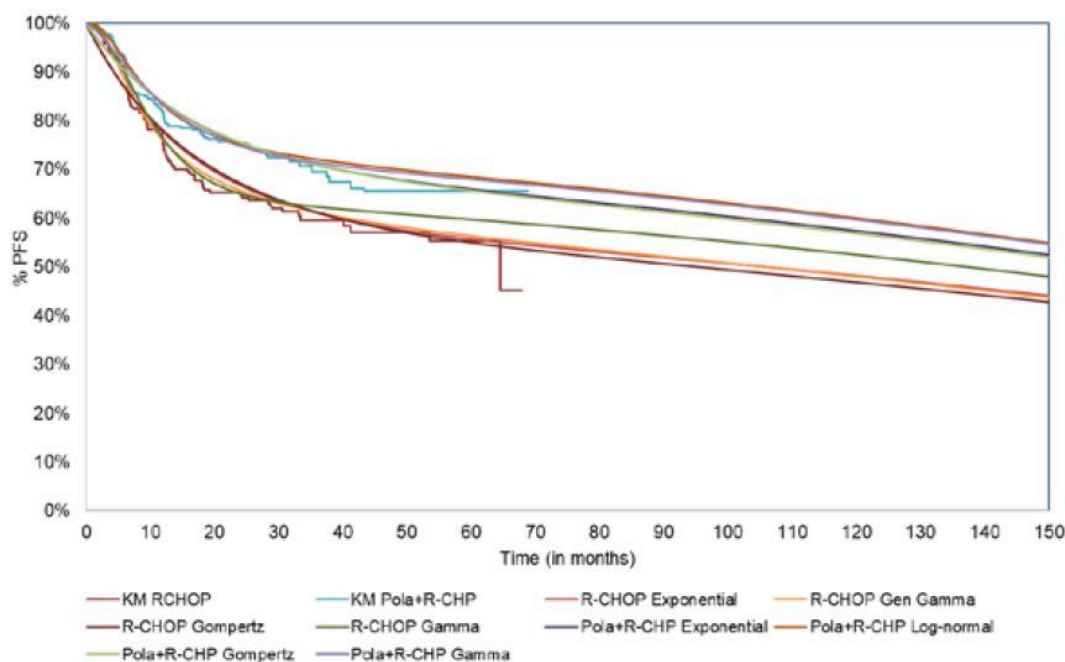
- V hodnotení NICE bola použitá parametrizácia generalizovaná Gamma, keďže predstavovala vhodný fit s dátami PFS štúdie POLARIX a s dátami OS POLARIX. NICE mal k dispozícii dáta z kratšieho sledovania.
- Použitie časti parametrizácie na základe dát zo štúdie GOYA neakceptujeme. Hoci NICE overoval predikcie modelu u komparátora R-CHOP porovnaním s výsledkami z GOYA, táto štúdia nebola v NICE využitá pre predikciu časti krivky. V slovenskom podaní DR aplikuje na časť krivky intervencie aj komparátora údaje zo štúdie GOYA, pričom v štúdi GOYA nebol POLA sledovaný. Postup nie je v súlade s hodnotením NICE, ani klinicky plauzibilný, nastavenie sme preto upravili. Zmena nastavenia viedla k navýšeniu ICUR v porovnaní s R-CHOP o 24,5-tisíc eur / 1 QALY.
- Vizualný fit môžeme sledovať v grafickom zobrazení jednotlivých parametrizácií a kriviek KM intervencie a komparátora na obrázku nižšie (Obrázok 5). Výber exponenciálnej funkcie akceptujeme, súhlasíme s odôvodnením DR. Modelovanie PFS je spojené s neistotou, avšak v menšej miere ako v prípade OS, z dôvodu zrelších dát.

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	Pola+R-CHP		R-CHOP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	4 914 (3)	4 926 (3)	5 656 (3)	5 668 (3)
Weibull	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Log-logistic	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Log-normal	4 834 (1)	4 853 (1)	N.A.	N.A.
Generalised Gamma	N.A.	N.A.	5 367 (1)	5 391 (1)
Gompertz	4 919 (4)	4 937 (4)	5 669 (4)	5 687 (4)
Gamma	4 870 (2)	4 888 (2)	5 445 (2)	5 463 (2)

Zdroj: [1]

Obrázok 5: Parametrizácie ukazovateľa PFS v ramenách Pola+R-CHP a R-CHOP



Zdroj: [1]

Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos Pola+R-CHP časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, nastavenie je spojené s neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Evidujeme rozsiahlu diskusiu k vyrchaniu efektu v hodnotení NICE. Napriek tomu, že v štúdií POLARIX nebol dokázaný štatisticky signifikantný a ani výrazný rozdiel v celkovom prežívaní v porovnaní s komparátorom, DR v modeli vyrchание efektu nezahrnul, z dôvodu, že DLBCL je v prvej línii liečiteľné ochorenie. DR tvrdí, že sa tak rozhodol z dôvodu, že v modeli využil OS informované PFS a preto je možné, že bude účinok OS podceňovaný. ERG však vyjadrila neistotu nad výsledkami dlhodobého prežívania štúdie POLARIX a tiež konštatuje, že následná liečba môže mať významný vplyv na dlhodobé prežívanie. Preto ERG odporúča vyrchание prínosu do OS zahrnúť. Vo svojom scenári ERG navrhuje, že prínos Pola+R-CHP začne vyrchávať po 30 mesiacov a nebude trvať dlhšie ako 60 mesiacov [26, str. 7]. Komisia NICE však úpravu navrhovanú ERG neakceptovala, nakoľko by sa týkala celej populácie, vrátane jej vyliečenej časti. S názorom komisie sa stotožňujeme a akceptujeme nevyprchание efektu, avšak s takýmto nastavením je spojená výrazná neistota.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta (PFS, PD). Kvôli nízkemu počtu dosiahnutých udalostí v ukazovateli PFS v čase DCO 2022 (■ % v ramene R-CHOP a ■ % v ramene Pola+R-CHP) použil DR vážené hodnoty utilít upravené pre populáciu s IPI 3-5 zo štúdie GOYA, ktorá mala dlhší medián sledovania. Keďže zber dát bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). Použité hodnoty sú uvedené nižšie (Tabuľka 15). U pacientov, ktorí nedosiahli progresiu ochorenia v horizonte 2 rokov, boli po uplynutí tohoto obdobia v zdravotnom stave PFS uvažované hodnoty utilít na úrovni bežnej populácie, čo je v súlade s literatúrou [35, 36]. Hodnoty disutilít boli prebrané z hodnotenia NICE TA306 v indikácii R/R NHL.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Evidujeme v hodnotení NICE diskusiu o akceptovaní údajov o kvalite života zo štúdie POLARIX alebo zo štúdie GOYA. ERG najskôr kvôli konzistentnosti preferovalo prevzatie údajov o kvalite života priamo z klinickej štúdie, z ktorej boli prevzaté údaje o prežívaní, nakoniec sa však priklonila k údajom zo štúdie GOYA z viacerých dôvodov, ktoré nasvedčovali, že údaje zo štúdie POLARIX nemusia byť reprezentatívne pre danú populáciu [34, str. 306]. Nastavenie DR preto akceptujeme.
- V základnom scenári modelu bral DR do úvahy údaje o kvalite života zo štúdie GOYA a do výpočtov vstupovala nižšia hodnota z údajov zo štúdie GOYA a údajov o kvalite života všeobecnej populácie. Tento prístup akceptujeme. V štádiu PD však do času 2 rokov nebolo do výpočtov zapracované znižovanie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa publikácie Ara et al. [37]. Z toho dôvodu sme model upravili. Toto nastavenie má za následok zníženie ICUR v porovnaní s R-CHOP o približne 200 eur / 1 QALY.

Tabuľka 15: Prehľad kvality života v modeli podľa DR (štúdia GOYA)

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Stav bez progresie ochorenia - PFS	■
Stav po progresii ochorenia - PD Prehľad kvality života v modeli podľa DR (štúdia GOYA)	■

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

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Čas do ukončenia liečby (z angl. time to off-treatment, TTOT)

V rámci klinickej štúdie POLARIX bola terapia ukončená u všetkých pacientov najneskôr k termínu DCO 2022, dĺžka terapie vychádza preto priamo z KM krivky pozorovanej v štúdiu. DR predpokladá maximálne 6 cyklov Pola+R-CHP s maximálne 2 ďalšími cyklami R v monoterapii, čo je v súlade s SPC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 10/2022 kategorizačného zoznamu, pri niektorých liekoch vychádzal aj z VŠZP 10/2022 zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Aktualizovali sme úhradu vinkristínu podľa zoznamu liekov uhrádzaných nad rámec (platného od 02/2023) na 19,97 eur (úhrada platná pre verejnú lekárňu). Toto nastavenie má za následok zníženie ICUR v porovnaní s R-CHOP o približne ■■■ eur / 1 QALY.
- Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá, že sa nepotrebované balenia budú zdieľať, preto sú započítané do nákladov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- DR uvažuje pre každého pacienta podľa prepočtu váhy nové balenie (adekvátnou kombináciou 30 mg a 140 mg balenia).
- DR v hádku „dosing“ podrobne uvádza distribúciu pacientov zo štúdie POLARIX s priemernou váhou a výškou. Z týchto údajov pacientov (podľa váhy, BSA a pomocou štandardnej odchýlky) je ďalej prepočítaná dávka každého liečiva (napr. POLA - 1,8 mg / kg) a vypracované rozdelenie pacientov podľa prislúchajúcej dávky v intervaloch, ktoré je možné vyskladať z oboch balení liečiv. Model vďaka použitiu štandardných odchýliek umožňuje reflektovať aj zmenu priemernej váhy a BSA. Najväčšie percento pacientov zo štúdie POLARIX potrebovalo napr. v prípade POLA 120 mg (■■■ % pacientov) a 140 mg (■■■ % pacientov) balenie. DR následne z tejto distribúcie vypočítal priemernú dávku a náklady jednotlivých liekov s ktorými pracoval ďalej v modeli.

Náklady na následnú liečbu

DR použil v následnej liečbe náklady na balenia podľa 10/2022 kategorizačného zoznamu, pri niektorých liekoch vychádzal aj zo VŠZP 10/2022 zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL a z Databázy jednotkových nákladov.

DR v nastavení následnej liečby uvažuje, že sa 60 % pacientov vylieči a zo zvyšných pacientov polovica absolvuje salvage terapiu R-DHAP (20 % z celkového počtu pacientov). Z nich následne polovica podstúpi ASCT (10 %

z celkového počtu. Náklady na následnú liečbu boli jednorazovo pripočítané vo forme priemernej úhrady za salvage terapiu aj ASCT k populácii (podľa percentuálneho rozdelenia) u ktorej dôjde k progresii ochorenia, t.j. aplikuje sa len na nevylicenú časť pacientov. DR takto predpokladá na základe záverov zo stretnutia Advisory Boardu 2020. Následná liečba nemá v modeli vplyv na počítanie prínosov OS a PFS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- V modeli sme aktualizovali úhradu terapie ASCT v následnej liečbe v ramene intervencie a komparátora na 28 971,09 eur (DRG kód A15C; pri použitej základnej sadzbe 2 723 eur podľa onkologických ústavov v roku 2023). Zmena nastavenia má za následok zníženie ICUR v porovnaní s R-CHOP o ■■■ eur / 1 QALY.
- Navrhované percentuálne rozdelenie následnej liečby **neakceptujeme**. DR podľa výpočtu uverejneného vo FER predpokladá, že R-DHAP salvage terapia bude podaná 20 % z celkovej populácie a ASCT terapia 10% z celkovej populácie, avšak následne je vo výpočtoch aplikovaná len pre nevylicenú časť populácie (po progresii ochorenia). Máme za to, že je to chybný postup a v modeli sa podiel následnej liečby aplikuje dvakrát. Podiely následnej liečby sme upravili na 50 % (v prípade salvage terapie) a 25 % (v prípade ASCT terapie), keďže DR predpokladá, že polovica z nevylicených pacientov absolvuje salvage terapiu a štvrtina ASCT terapiu). Zmena nastavenia má za následok zníženie ICUR v porovnaní s R-CHOP o ■■■-tisíc eur / 1 QALY.
- Počas procesu hodnotenia lieku Polivy prebieha aj kategorizačný proces liekov Yescarta a Kymriah, pre ktoré už NIHO vydalo odporúčanie. V čase hodnotenia lieku Polivy sa však tieto lieky ešte nenachádzajú v ZKL.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý občas pri opakovaných zmenách parametrov prestáva fungovať a je potrebné ho opakovane otvoriť. V zopár prípadoch sme evidovali, že pri zmenách určitých parametrov (parametrizácie, GOYA extension a pod.) a opätovných vrátení do pôvodného nastavenia, nekorešpondoval ICUR s pôvodnou hodnotou, ktorú model uvádzal pri prvom otvorení modelu. Kvôli tomu sme boli nútení od začiatku pracovať s kópiou pôvodného súboru dodaného DR. V ostatných prípadoch fungoval model plynulo, a prepočet trval do 5 sekúnd. Z tohto dôvodu považujeme model za mierne neštandardný a je vyššie riziko, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré neboli kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť. Celkovo model hodnotíme ako kvalitný. Oceňujeme detailnosť zahrnutých dát zo štúdie POLARIX ako napr. distribúciu populácie v kontexte telesných parametrov (hárok Dosing) a tiež detailných KM dát (háry KM OS/KM PFS).

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný DR z dátami štúdie POLARIX z DCO 2022 pri mediáne sledovania PFS ■■■ mesiacov. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Pola+R-CHP je v základnom scenári nákladovo efektívny voči R-CHOP s ICUR ■■■-tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky		Pola+R-CHP	R-CHOP
Roky života (nediskontované)		■	■
QALY			
Pred progresiou (PFS)		■	5,68
Po progresii (PD)		■	1,1
Spolu		■	6,78
Náklady			
PFS	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Nežiadúce účinky	■	■
	Podporná liečba	■	■
PD	Podporná liečba	■	■
PFS Spolu		■	13 982 €
PD Spolu		■	1 194 €
Následná liečba		■	2 300 €
Koniec života		■	913 €
Spolu celkom		■	18 389 €
Pola+R-CHP vs			R-CHOP
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			■ / 1 QALY
Prahová hodnota – násobok *			10-násobok
Prahová hodnota - v eur *			181 086 € / 1 QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri ■ mesačných dátach (medián PFS) ukazuje, že režim Pola+R-CHP je nákladovo efektívny voči komparátoru R-CHOP pri požadovanej úhrade.

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

- Priemerná váha pacienta je 80,1 kg
- Do odhadu prínosu PFS nie je aplikovaný chvost zo štúdie GOYA
- Upravili sme podiely následnej liečby upravili na 50 % (v prípade salvage terapie) a 25 % (v prípade ASCT terapie)
- Aplikujeme zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku pre prvé dva roky v štádiu PD
- Aktualizovali sa náklady na ACST a vinkristín

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, režim Pola+R-CHP dosahuje ICUR voči R-CHOP na úrovni **152-tisíc eur / 1 QALY** a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s R-CHOP je 90,5-tisíc eur / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť v indikácii dospelých pacientov s doteraz neliečeným DLBCL maximálna výška úhrady lieku Polivy za 30 mg balenie vo výške ■ eur a za 140 mg balenie maximálne vo výške ■ eur, čo znamená zľavu oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni odvodené z úradne určenej ceny vo výške ■ %.

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

Tabuľka 17: Výsledok ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky		Pola+R-CHP	R-CHOP
Roky života (nediskontované)		■	■
QALY			
Pred progresiou (PFS)		■	■
Po progresii (PD)		■	■
Spolu		■	■
Náklady			
PFS	Lieky	■	■
	Podanie liekov	■	■
	Nežiadúce účinky	■	■
	Podporná liečba	■	■
PD	Podporná liečba	■	■
PFS Spolu		■	■
PD Spolu		■	■
Následná liečba		■	■
Koniec života		■	■
Spolu celkom		■	■
Pola+R-CHP vs			R-CHOP
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			152 287 € / 1 QALY
Prahová hodnota – násobok *			5-násobok
Prahová hodnota - v eur *			90 543 € / 1 QALY

* doplnené NIHO

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1..

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihľadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 18: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

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

- DR v ekonomickom modeli používa výsledky PFS pre odvodenie prínosu v OS. V klinickej štúdii pri OS však nebolo zaznamenaných dostatok udalostí. Neboli doteraz v OS pozorované štatisticky významné rozdiely medzi Pola+R-CHP a R-CHOP, numerické rozdiely tiež neboli výrazné. Hoci odvodenie prínosu z PFS na základe diskusie v časti 5.2.4. akceptujeme, nastavenie produkuje neistotu.
- DR nepredpokladá vyprchanie prínosu kombinácie Pola+R-CHP. Máme za to, že klinické dáta nie sú ešte dostatočne robustné na to, aby bolo potvrdený tento predpoklad. Pri úprave tohto nastavenia v modeli by sa však vyprchanie prínosu týkalo nevylicenej, ale aj vyliečenej časti populácie, čo je klinicky neplauzibilné. To bol aj dôvod, prečo sa komisia NICE nestotožnila s návrhom NICE ERG zapracovať do modelu vyprchanie prínosu. Vzhľadom na spôsob konštrukcie ekonomického modelu sme vyprchanie prínosu nezpracovali, čo je spojené s podstatnou neistotou. Neistotu zotrvania efektu zvyšuje fakt, že POLA sa užíva maximálne 6 cyklov.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model pri ■ mesačnom mediáne sledovania pacientov v ukazovateli PFS v štúdii POLARIX. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok Pola+R-CHP voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

V NIHO nastavení režim Pola+R-CHP preukázal klinický prínos voči štandardu liečby R-CHOP + ■ QALY, kategorizovanie lieku Polivy by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s doteraz neliečeným DLBCL na Slovensku.

Polivy pri požadovanej výške úhrady 2 348,60 eur za 30 mg balenie a 10 931,30 eur za 140 mg balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Režim Pola+R-CHP dosahuje ICUR voči R-CHOP na úrovni **152-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota pre porovnanie s R-CHOP je 90,5-tisíc eur / 1 QALY. Aby bol Polivy nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za 30 mg balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur a za 140 mg balenie maximálne vo výške ■ eur, čo znamená zľavu oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární odvodenéj z úradne určenej ceny za balenie vo výške ■ %.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nezrelosti dát dlhodobého prínosu zo štúdie POLARIX. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za 30 mg balenie Polivy na úrovni ■ eur a za 140 mg Polivy na úrovni ■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Polivy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. eur.

Ak by výška dohodnutej úhrady zohľadňovala aj NIHO odporúčanú minimálnu zľavu z dôvodu neistoty, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Polivy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude v tretí rok vo výške ■ mil. eur.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Cieľová populácia

DR požaduje úhradu v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) pre dospelých pacientov s predtým neliečeným DLBCL, s výkonnostným stavom pacienta (ECOG) 0-2 a s IPI 3-5.

6.2.2. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR [1]

- V poslednom štatisticky spracovanom roku 2012 sa v SR zaznamenalo 447 nových prípadov difúzneho NHL (MKCH - C83) u oboch pohlaví spolu (216 mužov, 231 žien), čo predstavuje štandardizovanú incidenciu 5,6/100 000 obyvateľov (ASR World). Vývoj a odhad incidencie podľa NCZI predpokladal pre rok 2022 476 nových prípadov a v roku 2030 511 nových prípadov.
- Na Slovensku nie sú dostupné oficiálne údaje o rozdelení pacientov s NHL podľa jednotlivých morfológických podtypov ochorenia, aktuálnych zdravotných stavov a liečby. Informácie viazané špecificky len k jednému podtypu NHL - k diagnóze DLBCL (C83.3) nie sú publikované. Z tohto dôvodu udáva DR zrealizovaný doplnujúci prierezový kvalitatívny prieskum od spoločnosti Pharm-In s piatimi odborníkmi s predpokladanými najväčšími skúsenosťami v manažmente pacientov s DLBCL, pôsobiacimi na piatich hemato-onkologických centrách v SR [38].
- Z vyššie uvedených údajov DR predpokladá, že počet všetkých žijúcich pacientov s NHL v SR ku koncu roka 2020 predstavoval 1 798 chorých. DR uvádza, že táto hodnota je porovnateľná s odhadom 5-ročnej intervalovej prevalencie NHL pacientov za obdobie rokov 2016 – 2020, ktorý tvorí 1 659 pacientov, pričom výpočet vychádza z počtov novodiagnostikovaných pacientov s NHL, ako aj z počtov úmrtí v sledovanom intervale.
- Pre odhad počtu pacientov s difúznym NHL (DLBCL) sa v ďalšom kroku v súlade s výsledkami kvalitatívneho doplnkového prieskumu a validácií početností z odborných publikácií aplikoval podiel 32 % pacientov s DLBCL zo všetkých chorých s NHL. Výsledný odhad počtu pacientov s DLBCL v roku 2020 tak predstavoval 575 chorých.
- Počet pacientov bol ďalej konzultovaný v rámci Advisory boardu zo dňa 1.7.2020. Odborníci zo štyroch centier na Slovensku sa zhodli, že počet novo diagnostikovaných pacientov je približne 260, vo všetkých centrách je to odhadom 300/rok. Následne DR z tohto počtu odvodil podiel pacientov vhodných pre hodnotenú intervenciu v požadovanej indikácii (Tabuľka 19). DR však neuvádza podrobnejší opis výpočtu výslednej populácie **88 pacientov / ročne**, čo by mala byť cieľová skupina pre liečivo POLA. Pri výpočtoch DR tiež neuvádza zdroje na základe ktorých dospel k tomuto odhadom. Z toho dôvodu bol DR dňa 7.3.2023 oslovený formou e-mailu vo veci objasnenia výpočtu cieľovej populácie. DR dňa 14.3.2023 odpovedal a objasnil, že daný výpočet prevzal zo žiadosti v rovnakej indikácii pre kategorizáciu lieku Polivy v ČR.

- DR v modeli predpokladal postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom v 07/2023. DR používa prepočet na 21-dňové cykly, do výpočtu vstupuje miera udržania sa na liečbe podľa krivky zotrvania na liečbe zo štúdie POLARIX a dávkovanie podľa SPC.

Tabuľka 19: Kalkulácia počtu pacientov podľa DR

	Podiel (%)	Počet pacientov
Počet nových pacientov s DLBCL		300
Liečeni	94,7	284
Vhodní k R-CHOP režimu	75,7	215
IPI 2-5	75	161
Z toho IPI 3-5	69,3	112
ECOG 0-2	78,4	88
Výsledný odhadovaný počet pacientov vhodných pre Pola+R-CHP podľa DR		88

Zdroj: [1]

Odborník A sa vyjadril, že odhaduje populáciu vhodnú pre liečbu s POLA v požadovanej indikácii na 85 – 185 pacientov / ročne.

Odborník B sa vyjadril, že podľa dokumentu „Výskyt difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL) na Slovensku v roku 2022“ (Ladická, 2022) prvoliniovú liečbu podstupuje ročne 180-190 pacientov s DLBCL, čo je podľa SPC populácia vhodná na hodnotenú liečbu. (Pozn. NIHO - na Slovensku požaduje DR kategorizáciu pre pacientov s IPI 3-5, t.j. podskupinu tejto populácie) [39].

6.2.3. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

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

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	11 (12,5 %)	44 (50 %)	62 (70,5 %)	88 (100 %)	88 (100 %)	88 (100 %)
Počet pacientov z minulého roku	0	6	11	17	28	21
Spolu liečení pacienti v danom roku	11	50	73	105	116	109
Náklady na Pola+R-CHP pri požadovanej úhrade (2 348,60 eur za 30 mg balenie a 10 931,30 eur za 140 mg balenie)	570 134 €	3 115 249 €	4 261 657 €	6 191 920 €	6 909 575 €	6 279 382 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (R-CHOP)	53 760 €	331 666 €	454 634 €	668 410 €	724 432 €	670 515 €
Rozdiel	516 374 €	2 783 583 €	3 807 023 €	5 523 510 €	6 185 143 €	5 608 866 €

*DR predpokladá v roku 2023 6 mesiacov (hodnoty sú už tomu prispôsobené)

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

Nižšie je uvedený dopad na rozpočet podľa DR rozdelený na mesačné obdobia (Tabuľka 21).

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

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet nových pacientov	33	50	78
Náklady na Pola+R-CHP pri požadovanej úhrade (2 348,60 eur za 30 mg balenie a 10 931,30 eur za 140 mg balenie)	1 993 827 €	3 545 974 €	5 674 719 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (R-CHOP)	201 309 €	381 268 €	602 015 €
Rozdiel	1 792 518 €	3 164 706 €	5 072 704 €

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme niektoré predpoklady, ktoré pri základnom scenári použil DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR predpokladal postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 07/2023. Toto nastavenie neakceptujeme, nábeh penetrácie sa zdá byť príliš pomalý. Podobne ako NICE predpokladáme približne 75 % nábeh počas prvých 12 mesiacov a maximálnu penetráciu na úrovni 90 % (zahnutá aj pravdepodobnosť, že niektorí pacienti budú liečení R-CHOP). Rovnako neakceptujeme čas odkedy bude Polivy pacientom dostupný, začiatok odhadujeme na najskôr 08/2023, keďže po zverejnení hodnotenia nepredpokladáme ukončenie procesu kategorizácie v skoršej dobe.
- Neakceptujeme odhad incidencie od DR. Na základe vyjadrenia odborníkov a informácii získaním počas hodnotenia lieku Kymriah (NIHO hodnotenie 21B), odhadujeme každoročný prírastok 191 novodiagnostikovaných pacientov s DLBCL (Tabuľka 22).
- Následne sme pre konečný výpočet akceptovali niektoré podiely, ktoré poskytol DR, keďže pochádzajú z dát Českého národného registra (NiHiL) a Kooperatívnej lymfómovej skupiny z rokov 2015-2020 v ČR, ako napr. podiel subpopulácie IPI 2-5, podiel subpopulácie IPI 3-5, vhodných pacientov pre R-CHOP (kvôli kombinácii POLA s R-CHOP) a ECOG 0-2. Na záver predpokladáme počas prvých 12 mesiacov postupný nábeh (75 %) a po roku dosiahne penetrácia finálnych 90 %. Postup je v súlade s prístupom NICE.
- Úhrada vinkristínu bola aktualizovaná podľa zoznamu liekov uhrádzaných nad rámec (03/2023) a prepočítaná na 1 cyklus. Vo výsledku tvorí na 62,73 eur.
- Úhrady Pola, cyklofosfamidu, doxorubicínu a rituximabu boli prepočítané na 1 cyklus podľa výsledkov farmako-ekonomického modelu (po úprave priemernej hmotnosti na 80,1 kg).

Tabuľka 22: Kalkulácia počtu pacientov podľa NIHO

	Podiel	Počet pacientov
Počet nových pacientov s DLBCL		191
IPI 2-5	75 %	143
Z toho IPI 3-5	69,3 %	99
Vhodní pre R-CHOP	75,7 %	75
ECOG 0-2	78,4 %	59
Odhadovaný počet pacientov reálne liečených s Polivy / rok	90 % (počas prvých 12 mesiacov 75 %)	53 (44)

Zdroj: NIHO na základe dát získaných počas hodnotenia

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri nákladovo-efektívnej výške úhrady ■■■ eur za 30 mg balenie Polivy a ■■■ eur za 140 mg balenie Polivy, predpokladáme sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur. Čistý dopad odhadujeme v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet hodnotíme ako strednú a pramení z použitia veľkého množstva predpokladov pri odvodení veľkosti cieľovej populácie.

Za podmienok NIHO odporúčanej minimálnej zľavy (dodatočných ■ % oproti maximálnej nákladovo efektívnej úhrade z dôvodu neistoty) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Polivy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude v tretí rok vo výške ■ mil. eur. Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO sú uvedené nižšie (Tabuľka 23, Tabuľka 24).

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

Rok	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pacientov z minulého roku	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Pola+R-CHP pri požadovanej úhrade (2 348,60 eur za 30 mg balenie a 10 931,30 eur za 140 mg balenie)	■	■	■	■	■
Z toho, náklady na Pola	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Pola+R-CHP pri nákladovo efektívnej NIHO úhrade (■ eur za 30 mg balenie a ■ eur za 140 mg balenie)	■	■	■	■	■
Z toho, náklady na Pola	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Pola+R-CHP pri odporúčanej NIHO úhrade (■ eur za 30 mg balenie a ■ eur za 140 mg balenie)	■	■	■	■	■
Z toho, náklady na Pola	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (R-CHOP)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej NIHO úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri odporúčanej NIHO úhrade	■	■	■	■	■

*NIHO predpokladá v roku 2023 5 mesiacov (hodnoty sú už tomu prispôsobené)

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

Nižšie je uvedený dopad na rozpočet podľa DR rozdelený na mesačné obdobia (Tabuľka 24).

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

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet nových pacientov	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Pola+R-CHP pri požadovanej úhrade (2 348,60 eur za 30 mg balenie a 10 931,30 eur za 140 mg balenie)	■	■	■
Z toho, náklady na Pola	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Pola+R-CHP pri nákladovo efektívnej NIHO úhrade (■ eur za 30 mg balenie a ■ eur za 140 mg balenie)	■	■	■
Z toho, náklady na Pola	■	■	■
Hrubý dopad - náklady na Pola+R-CHP pri odporúčanej NIHO úhrade (■ eur za 30 mg balenie a ■ eur za 140 mg balenie)	■	■	■
Z toho, náklady na Pola	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (R-CHOP)	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej NIHO úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri odporúčanej NIHO úhrade	■	■	■

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos štatisticky významný prínos kombinácie Pola+R-CHP v PFS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie Pola+R-CHP. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadril, že implementácia hodnoteného liečiva prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacientov. Predovšetkým potenciálne kurabilných pacientov s DLBCL by mal liečiť skúsený medicínsky tím. Odborník B neočakáva toho času v tejto oblasti problémy.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie, ktoré by naznačovali, že technológia bude ovplyvňovať rovnosť. Hradenie POLA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti.

Zástupca patientskej organizácie *Lymphoma Action* v hodnotení NICE vyvrátil akékoľvek problémy týkajúce sa rovnosti [34].

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008) [16]

Keďže je POLA i.v. liečivo, úvodná dávka sa má podávať vo forme 90-minútovej i.v. infúzie a pacienti majú byť sledovaní kvôli reakciám z precitlivenosti počas podávania infúzie po dobu aspoň 90 minút. V prípade dobrého tolerovania prvej dávky sa ďalšie môžu podávať vo forme 30-minútovej infúzie. POLA sa nesmie podávať vo forme pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani intravenózne bolusovej injekcie. Keďže bola u pacientov liečených POLA hlásená závažná neutropénia a febrilná neutropénia, pred každou dávkou POLA sa má skontrolovať kompletný krvný obraz. U pacientov s neutropéniou a/alebo trombocytopeniou 3. stupňa alebo 4. stupňa sa má zvážiť častejšie laboratórne monitorovanie a/alebo odloženie podania POLA alebo ukončenie jeho podávania.

Podľa odborníka A sa hodnotené liečivo administruje v hematologických centrách aplikujúcich agresívnu CHT (liečba akútnych leukémií) a biologických liekov (napr. bišpecifické protilátky, imunokonjugáty, diferenciačné lieky a i.). Časť pacientov je liečená aj rájonnymi hematológmi a onkológmi. Odborník B konštatuje, že hodnotené liečivo administruje hematológ alebo klinický onkológ dominantne v centrách (univerzitné nemocnice, fakultné nemocnice), väčšinou ambulantne.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Odborník A sa vyjadril, že hodnotené liečivo by mal mať možnosť predpisovať hematológ alebo onkológ (hematologické centrá realizujúce agresívnu CHT) a liečbu by mal vykonávať trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií). Podľa odborníka B by mal liečivo predpisovať hematológ, príp. klinický onkológ pri splnení indikácie podľa SPC.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Lyl o predmetnom liečive nemajú znalosť a ani žiadne skúsenosti v rámci výnimiek alebo klinickej štúdie. Očakávania od novej liečby (všeobecne) majú onkohematologickí pacienti podľa prieskumu LyL nasledovné: 90 % pacientov očakáva vyliečenie sa, 54 % pacientov zlepšenie kvality života, 47 % pacientov menej nežiadúcich účinkov/viac tolerovateľných nežiadúcich účinkov, 41 % pacientov dlhšie prežívanie, 30% pacientov odpoveď na liečbu, 28% pacientov zredukované dlhodobé následky liečby, 26 % pacientov istotu, že liečba zaberie, 26 % pacientov preferuje liečbu doma verzus v nemocnici, 14 % pacientov má očakávania k dĺžke liečby, 11 % pacientov menší dosah liečby na členov rodiny.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa odborníka A existuje skupina pacientov, ktorá má problém s dochádzaním na liečbu a nie všetci pacienti sú liečení v centrách. Obmedzenie prístupu k intervencii môže nastať aj v prípade pacientov v zlom výkonnostnom

stave a pri závažnej komorbidite, kedy nie je indikovaná agresívna CHT. Podľa odborníka B je dostupnosť štandardnej chemoimunoterapie pre pacientov s DLBCL (t. j. R-CHOP) dobrá.

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

LyL uvádza, že opýtaní pacienti s POLA nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu POLA na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v PFS však LyL očakáva pozitívny vplyv v porovnaní s komparátormi.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa LyL potrebuje pacient pri rozhodovaní jasne porozumieť tomu, čo je cieľom liečby a či je tento cieľ v súlade s jeho preferenciou. Rovnako sa potrebuje fyzicky, mentálne, finančne aj v rámci rodiny pripraviť na to, čo ho presne a v praktickej rovine čaká. Dôležité je vyhnúť sa v čo najväčšej miere rôznym infekciám, ktoré by mohli oddialiť podanie liečby a znížiť účinnosť liečby. V prípade nutnosti hospitalizácie je proces "užitia" liečiva už v rukách zdravotníckych pracovníkov.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [16]

POLA sa podáva dospelým pacientom. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití POLA u gravidných žien, z toho dôvodu sa neodporúča používať POLA počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ možný prínos pre matku neprevyšuje možné riziko pre plod. Z rovnakého dôvodu sa neodporúča ani dojčenie. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby POLA a počas aspoň 9 mesiacov po poslednej dávke. Ženy počas a 3 mesiace po liečbe POLA majú užívať účinnú antikoncepciu. Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu vyššia ako 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozptatia) by sa mali používaniu liečiva POLA vyhnúť.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
Autor: Mgr. Viktor Varga, PhD.

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]
Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: [REDACTED]

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne:

Varga V, Kozak D, Palencar M: Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 27; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlásenie

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

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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 Polivy a jeho prílohy; ID konania 26925; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26925>
- [2] Swerdlow Shet al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] CancerCenter; Non-Hodgkin lymphoma types. Citované 27.12.2022; <https://www.cancercenter.com/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/types>
- [4] Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol*. 2012 Jun;47(2):92-104. doi: 10.5045/kjh.2012.47.2.92.
- [5] Kühnl A et al. Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1540-1546. doi: 10.1093/annonc/mdx128.
- [6] Cancer.net, Non-Hodgkin Lymphoma Risk Factors, Citované 27.12.2022. <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [7] Møller MB et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(2):151-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04749.x.
- [8] Harris, N. L., E. S. Jaffe, H. Stein, a kol.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84, 1361-92.
- [9] Gouveia GR, Siqueira SA, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):447-51. doi: 10.5581/1516-8484.20120111.
- [10] Armitage, J.O, et al. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*, 1998, 16, 2780-95.
- [11] National Institutes of Health: National Cancer Institute - Surveillance, epidemiology and End Results Program: Cancer Stat Facts - Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Citované 28.12.2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
- [12] ESMO; Tilly H. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Haematological Malignancies*, 2015, 26 (V116-V125). Citované 27.12.2022. DOI: doi.org/10.1093/annonc/mdv304
- [13] Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [14] Solen; Ballová V. Liečba lokalizovaného a pokročilého difúzneho veľkobunkového lymfómu. *Onkológia*, 2015; roč. 10(3): 165–169
- [15] Maurer MJ. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1066-73. doi: 10.1200/JCO.2013.51.5866.
- [16] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku - Polivy; Citované 3.1.2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_sk.pdf
- [17] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku - MabThera; Citované 3.1.2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf
- [18] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan; Citované 01/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00706867.pdf>
- [19] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Doxorubicín Sandoz; Citované 01/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00709202.pdf>
- [20] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Prednison; Citované 01/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00650326.pdf>
- [21] EMA, Overview – Polivy, Citované 01/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy#overview-section>

-
- [22] NCZI, Účet poistenca – Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (2021), Citované 03/2022; 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
- [23] Solen; *Onkológia: Stratégia liečby malígnych lymfómov - Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov*, Citované 4.1.2023. <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [24] MZ SR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku; Citované 01/2023; ID 20064; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20064>
- [25] NICE; Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, Citované 01/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/resources/polatuzumab-vedotin-with-rituximab-and-bendamustine-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82609146587077>
- [26] NICE; Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma; Citované 02/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/final-appraisal-determination-document>
- [27] SÚKL; Správni řízení léku Polivy – spisové značky SUKLS180061/2020 a SUKLS118045/2021. Citované 01/2023. <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=polivy&data%5Bcode%5D=&data%5Btc%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>
- [28] Tilly H. et al., Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma - PROTOCOL (Supplementary material), *N Engl J Med* 2022; 386:351-363; doi: 10.1056/NEJMoa2115304
- [29] Tilly H. et al., Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma, *N Engl J Med* 2022; 386:351-363; doi: 10.1056/NEJMoa2115304
- [30] ClinicalTrials.gov; A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX); NCT: NCT03274492; Citované 10.11.2023, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03274492>
- [31] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku; ID konania 26925; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26925>
- [32] EMA; Assessment report – Polivy. Citované 01/2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf
- [33] Tilly H. et al., Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma – SUPPLEMENTARY APPENDIX (Supplementary material), *N Engl J Med* 2022; 386:351-363; doi: 10.1056/NEJMoa2115304
- [34] NICE; Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma – COMMITTEE PAPERS; Citované 02/2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/committee-papers>
- [35] Jakobsen LH et al. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):778-784. doi: 10.1200/JCO.2016.70.0765.
- [36] Launonen A. et al. Exploring the Impact of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (International Prognostic Index [IPI] 2-5) on Clinical and Patient-Relevant Outcomes in the Context of a Clinical Trial, *Blood*, 2021. 138(1) p.3577, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146822>.
- [37] Ara R. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [38] Ondrušová M et al.: Kvantifikácia počtu pacientov s relaps/refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek v SR, 2020, <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/difuzny-velkobunkovy-lymfom-z-b-buniek/>
- [39] Ladická M et al., 2022. Výskyt difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL) na Slovensku v roku 2022. Dostupné na: <http://www.hematology.sk/docs/Epidemiologia%20DLBCL%202022.pdf>. Citované 03/2023.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none">• Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	<ol style="list-style-type: none">1. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR), ORR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progresion free survival PFS), DFS (disease free survival; prežívanie bez ochorenia), kvalita života.2. V liečbe DLBCL je 20 rokom „zlatým štandardom“ R-CHOP (rituximab + CFA + adriamycín + vinkristín + prednizón).

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>Očakávame, že vyliečime 80 % – 90 % pacientov s obmedzeným (limitovaným) štádiom DLBCL (asi tretina novodg pacientov) a približne 60 % až 70 % v pokročilom štádiu (III. a IV. štádium Ann Arbor). Určité podtypy môžu dostávať alternatívne režimy. Napríklad, ak má pacient primárny mediastinálny DLBCL podávame DA- EPOCH (s upravenou dávkou) (etoposid, prednizón, vinkristín, cyklofosamid a doxorubicín) plus rituximab. Tento režim sa používa aj u pacientov s takzvaným double-hit DLBCL, teraz nazývaným B-bunkový lymfóm vysokého stupňa s preskupeniami génov <i>MYC</i> a <i>BCL2</i> (alebo <i>BCL6</i> – Cave zmena klasifikácie 2022) .</p> <p>Podľa posledného epidemiologického prieskumu v SR odhadujeme, že vyliečime 72% pacientov v hematologických centrách (nie všetci pacienti v SR sú manažovaní v centrách). Za klinicky významné považujeme zlepšenie PFS a v dlhodobom sledovaní OS so zachovanou kvalitou života, zapojenie sa do pracovného procesu a redukciu dlhodobých následkov liečby.</p> <p>3. Uskutočnilo sa množstvo pokusov o zlepšenie výsledkov pomocou R-CHOP a až donedávna všetky zlyhali. Je to čiastočne preto, že latka je nastavená dosť vysoko – chemoterapia R-CHOP vylieči väčšinu pacientov. Niekoľko štúdií sledovalo intenzifikáciu dávky chemoterapie R-CHOP, podávanie R-CHOP každé 2 týždne, výmenu za režim DA-EPOCH-R alebo začlenenie transplantácie kmeňových buniek. Ďalšie štúdie v prvej línii sa zamerali na pridanie nových monoklonových protilátok proti CD20, ako je obinutuzumab, alebo na pridanie nových látok, ako je bortezomib, lenalidomid alebo ibrutinib, často na základe testovania pôvodu buniek, ale žiadne z týchto postupov zmysluplne nezlepšilo výsledky.</p> <p>Polatuzumab vedotín preukázal zlepšené prežívanie bez progresie (PFS) s polatuzumab vedotínom plus R-CHP oproti R-CHOP u pacientov s DLBCL. Výskyt 2-ročného PFS bol približne 77 % pre polatuzumab vedotín plus R-CHP oproti približne 70 % pre R-CHOP. V absolútnom vyjadrení ide o približne 7 % zlepšenie, čo nie je obrovský prínos, no napriek tomu je klinicky významný. Výsledky z tejto štúdie tiež ukázali, že nahradenie vinkristínu polatuzumab vedotínom v R-CHOP nevedlo k žiadnej skutočnej zmene profilu nežiaducich udalostí. S mediánom sledovania 39,7 mesiaca bol v 3 roku udržaný trend zlepšenia PFS v prospech polatuzumabu. Štúdia v tomto čase neukazuje celkový rozdiel v prežívaní, mohol by sa objaviť až pri dlhšom sledovaní. Význam spočíva v tom, že pomáha ďalším 7 % pacientov vyhnúť sa relapsu a následnej potrebe transplantácie autológnych kmeňových buniek alebo terapie CAR T-bunkami. Prevencia relapsu je dôležitým cieľom liečby DLBCL.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre</p>	<p>1. Publikovaná incidencia DLBCL v SR v roku 2022 udávala 3,5 pac./ 100 000 obyv. – 191 novodiagnostikovaných pacientov za rok 2021 (prierezový zber dát z roku 2021 iba z centier, nemáme dlhodobé komplexné údaje). Tento údaj sme v minulosti považovali za validný, ale v posledných sú dostupné údaje o náraste incidence DLBCL v Európe aj USA.</p>

<p>ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>EMA má publikované údaje za rok 2018 – incidencia v SR – 412 novodg. pacientov. Existuje podozrenie, že počas pandémie COVID 19 sa nie všetci pacienti dostali k adekvátnej liečbe. Časť pacientov sa rôznych príčin nedostane do centier (aj bez vplyvu Covid 19) a lekári v centrách nemajú o nich záznamy (vhodný zdroj – zdravotné poisťovne). Predpoklad reálnej incidence podľa extrapolovaných údajov z literatúry je približne okolo 5 pac / 100 000 obyvateľov/ rok – t. j. 275 pacientov. Ak je cieľovou populáciou DLBCL s IPI 3-5 (high-intermediate a high), odhadujeme potenciálny počet pacientov vhodných na polatuzumab okolo 123, keďže v štúdiách je rozdelenie rizík podľa IPI - vyššie riziká (3-5) vs. nižšie riziká (0-2) v pomere 45 % vs. 55 % (Sehn 2007) (iná štúdia 43 % vs. 57 % - Ruppert 2020). (Pri najvyššej hodnote publikovanej incidence – 412 pac./ rok je to 185 pacientov vhodných na polatuzumab, pri najnižšej 85 pac./ rok.)</p> <p>2. Podľa dot-plot subanalýz neprofitujú mladší ako 60 rokov, ženy (hranične), nižšie IPI ako 2, s bulky chorobou, GCB podtyp, double a triple hit lymfómy.</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nie je dostupný</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Väčšina pacientov má príznaky, ktoré sa od prípadu k prípadu dosť líšia. Pacienti môžu mať symptómy B (napr. horúčky, nočné potenie alebo úbytok hmotnosti), bolesť v dôsledku rastúcej lymfadenopatie alebo zlyhanie orgánov v dôsledku postihnutia orgánov. To znamená, že pacient s DLBCL sa môže dostať k lekárskej starostlivosti mnohými spôsobmi a je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi. Realizujeme histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny.</p> <p>2. R-CHOP, u starších R-miniCHOP</p> <p>3. Áno - Lymfómová skupina</p> <p>4. V SR: 1. salvage CHT + autológna TKB; 2. salvage - CAR-T liečba; 3. salvage alogénna TKB u fit pacientov. U non fit podľa výkonnostného stavu a komorbidity – skrížene nerezistentné režimy CHT.</p> <p>V súčasnosti sa menia medzinárodné štandardné postupy podľa času relapsu: 1. pri primárnej refrakterite a včasnom relapse sa preferuje CAR-T (do 1 roka od ukončenia 1.línie), 2. pri neskorom relapse salvage CHT + autoTKB.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr.</p>	<p>Hematologické centrá aplikujúce agresívnu CHT (liečba akútnych leukémií) a biologické lieky (napr. bišpecifické protilátky, imunokonjugáty, diferenciačné lieky, monoklonové Pl ai) centralizujú pacientov:</p>

v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	KOH LF UK a NOÚ BA, (KHAT LF UK a UN BA sa nešpecializuje na DLBCL), Klinika hematológie JLFUK a UN Martin, OH FN Banská Bystrica, HO FN Prešov, Klinika hematológie a onkohematológie UNLP Košice a VOÚ KE. Časť pacientov je liečená aj rajónnymi hematológmi a onkológmi (kohorta un-fit a frail).
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Niektorí pacienti majú problém s dochádzaním na liečbu a nie sú všetci liečení v centrách. V zlom výkonnostnom stave a pri závažnej komorbidite nie je indikovaná agresívna CHT.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementácia liečiva prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta. Pacientov s DLBCL (hlavne potenciálne kurabilných) by mal liečiť skúsený medicínsky tím. Pacienti s ťažkou komorbiditou a veľmi starí pacienti nie sú schopní podstúpiť liečbu v plnej intenzite.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematologické centrá, ktoré realizujú agresívnu CHT - hematológ, onkológ. Trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Dostupnosť liečby v súlade s medzinárodnými štandardnými postupmi. • Kapacitne a technicky poddimenzované hematologické centrá. • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cieľom liečby DLBCL je dosiahnuť vyliečenie už v 1.línii liečby. • Zlepšovanie našej úrovne poskytovania zdravotnej starostlivosti. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka B

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	[REDACTED]
Pracovná pozícia	Lekár, [REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Hlavný riešiteľ štúdie (sponzorovanej priemyslom zdravotníckych technológií), ktorá je zameraná na hodnotenú technológiu, jej komparátor alebo inú relevantnú technológiu vo vývoji. Odborník poskytoval platené/neplatené poradenské/konzultačné služby súvisiace s hodnotenou technológiu, komparátorom alebo inou relevantnou technológiu vo vývoji.
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky	1. Kompletnú metabolickú remisiu, PFS a OS 2. Vyššie % remisií a vyššie % PFS v porovnaní s doterajším štandardom (R-CHOP)

<p>významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>3. Áno, podľa výsledkov štúdie POLARIX to očakávam; nevyklúčujem ani zlepšenie v OS pri dlhšom mediáne sledovania</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Prvolíniovú liečbu podstupuje ročne 180-190 pacientov s DLBCL, čo je cieľová skupina pacientov pre podanie uvedeného liečiva (podľa SPC) Epidemiologia DLBCL 2022.pdf (hematology.sk)</p> <p>2. Pacienti s vyšším rizikom progresie podľa medzinárodného prognostického indexu (IPI 3-5), veľkou nádorovou masou (vychádzajúc z analýz podskupín zo štúdie Polarix)</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Aktuálne nie sú dokumentované skúsenosti s použitím off-label</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Definitívne biopsiou zväčšenej lymfatickej uzliny alebo iného postihnutého tkaniva s následným histologickým vyšetrením</p> <p>2. V prvej línii R-CHOP, u starších pacientov R-miniCHOP, R-CVP, R-COEP</p> <p>3. Dokument Lymfómovej skupiny Slovenska https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf</p> <p>4. V SR: V prípade pacientov vhodných na autolognu transplantáciu krvotvorných buniek (TKB) (pacienti do 70 r, bez vážnych komorbidít) → záchranná chemoterapia (napr R- ICE, R- DHAP) 2-4 cykly a vysokodávkovaná CHT s autoTKB; ak nie je vhodný na autoTKB, tak iná chemoterapia (napr GemOx, bendamustín + obinutuzumab); v 3. línii možnosť CAR T-bunkovej liečby, iné schémy chemoimunoterapie, rádioterapia, klinická štúdia (ak je k dispozícii), best supportive care... v EU: o.i. aj tafasitamab+ lenalidomid, loncastuximab tesirin)</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom</p>	<p>Hematológ / klinický onkológ - dominantne v centrách (univerzitné nemocnice, fakultné nemocnice), väčšinou ambulantne</p>

kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Aktuálne je dostupnosť štandardnej chemoimunoterapie pre pacientov s DLBCL (R-CHOP) dobrá
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Neočakávam t.č. v tejto oblasti problémy
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ, klinický onkológ pri splnení indikácie podľa SPC.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Liečba relabovaného/refraktérneho DLBCL predstavuje medicínsky problém – relaps/refrakterita na prvú líniu liečby je hlavnou príčinou smrti pacientov s DLBCL • Po desiatkach rokov zlepšenie výsledkov prvolíniovej liečby pacientov s DLBCL – významné zníženie rizika progresie, relapsu alebo úmrtia • Najväčší benefit podľa štúdie mali pacienti s IPI 3-5 a veľkou nádorovou masou (bulky disease) a ABC podtypom • DLBCL je kurabilný lymfóm, preto je cieľom zvýšiť účinnosť prvolíniových režimov ako aj potenciál ďalších línií liečby (stále kuratívna intencia) 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie LyL

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	[REDAKOVANÉ]
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	[REDAKOVANÉ]
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Aktuálny člen správnej rady a predsedníctva patientskych organizácií, ktoré majú viac ako 40% ročného rozpočtu financovaného priemyslom. V minulosti prezident patientskej organizácie, ktorá má viac ako 40% ročného rozpočtu financovaný priemyslom.
Krátky opis organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko (ďalej LyL) je združením pacientov, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Skúsenosti s liečbou vkladajú do úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku diagnostiky, liečby, počas nej a aj potom ako aktívna liečba skončí. Základnými službami sú medicínska poradňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "patientských dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platforiem slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.

<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Z výsledkov medzinárodného prieskumu Lymphoma Coalition Global Survey za roky 2020 a 2022, špecificky národného reportu pre Slovensko. Dostupný na našom webe https://lymfom.sk/celosvetovy-prieskum-pacientov-s-lymfomom/ Doplnené o telefonické rozhovory s konkrétnymi pacientami, ktorí boli vyliečení v prvej línii štandardne dostupnou terapiou (5 pacientov). Títo pacienti sa výrazne líšia od tých, ktorí sú relabovaní alebo refraktérni, či vo vyšších štádiách liečby. Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.</p>
<p>Život s ochorením</p>	
<p>A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Nie je možné uviesť jednotnú odpoveď pre všetkých DLBCL pacientov, nakoľko časť pacientov sa po úspešnom ukončení 1. línie liečby vráti do "predchádzajúceho" života a práce, samozrejme poznačení zvýšenou mierou únavy a prípadnými následkami liečby (mozgová hmľa - zabúdanie mien, názvov a pod., neuropatie). Cieľom liečby je však úplné vyliečenie, takže ak pacient nezažil relaps ochorenia, opäť môžeme hovoriť o živote bez ochorenia.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Štandardná terapia I. línie trvá v priemere 6-8 mesiacov, pre príbuzného to znamená zo začiatku zvýšené nároky na starostlivosť o pacienta, ak sú závažné príznaky ochorenia (napr. ťažké dýchanie, voda v pľúcach a pod.) Po odoznení príznakov sú niektorí pacienti schopní takmer úplnej samostatnosti.</p>

Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Podľa prieskumu 2022, v ktorom 1/4 respondentov tvoria pacienti s DLBCL, 12% pacientov navštívilo jedného špecialistu pred stanovením diagnózy, 30% pacientov dvoch špecialistov, 20% troch špecialistov, 13% štyroch špecialistov a až 19% pacientov navštívilo viac ako 5 špecialistov.</p> <p>33% pacientov trvala diagnostika menej ako 3 mesiace, 18% od 3 do 6 mesiacov, 13% od 6 mesiacov do 1 roka a 8% viac ako rok. Pacienti zvyčajne navštívia PL, pneumológa - bronchoskopia, urgent, interné, chirurgia</p> <p>Pozorovania z príbeh pacientov:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostiku vo viacerých prípadoch akceleruje náhle zhoršenie stavu a návšteva urgentu - lepší scenár a prognóza pre pacienta je, ak je uzlina čo najviac viditeľná na tele, čo vedie k skoršej a správnej diagnostike
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, následne špecialista referuje k inému podľa výsledkov vyšetrenia. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta iné. Napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ, chirurg. Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse) nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET CT pri diagnostikovaní, kontrole aj restagingu. Pacient chodí 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi. 2. To je individuálne a záleží od charakteru nežiadúcich účinkov, vo väčšine sú však určené na podporu pečene - lagosa a prevenciu vzniku infekčných akútnych ochorení, napr. diflucan, herpesin, biseptol 3. Čo sa týka vedľajších následkov liečby a pridružených ochorení, pacienti často navštevujú PL, gastroenterológa (55% pacientov) kvôli zápche, neurológa kvôli neuropatiám (43% pacientov), dermatológa kvôli zmenám na koži, vlasoch, nechtoch (38% pacientov), imunológa, ORL, či PL kvôli častým infekciám horných a dolných dýchacích ciest. 29% pacientov máva problém so "suchými očami", zmenami chuti a čuchu. Veľmi časté sú problémy, ktoré len veľmi ťažko rieši nejaký špecialista, a to problémy so spánkom 50% pacientov, chronická únava 83% pacientov, problémy s koncentráciou, pamäťou, neschopnosťou multitaskingu. Pri aktívnej populácii pacientov dochádza počas liečby aj k narušeniu slizníc, čo býva bariérou pri aktívnom sexuálnom živote.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Nemáme o tom vedomosť.</p>

Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Pacienti o tomto liečive nemajú znalosť. Očakávania od novej liečby všeobecne onkohematologickí pacienti popísali v našom prieskume tak ako spomíname nasledovne: 90% pacientov očakáva vyliečenie sa (z angl. a cure) 54% zlepšenie kvality života 47% menej nežiadúcich účinkov/viac tolerovateľných nežiadúcich účinkov 41% dlhšie prežívanie 30% odpoveď na liečbu 28% zredukované dlhodobé následky liečby 26% istotu, že liečba zaberie 26% preferuje liečbu doma verzus v nemocnici 14% má očakávania k dĺžke liečby 11% menší dosah liečby na členov rodiny</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>nie</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>Nemáme také informácie.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Musia sa dostaviť na 5 dní na hospitalizáciu. Keď sú hospitalizovaní, proces "užitia" liečiva je už v rukách zdravotníckych pracovníkov. Pacient potrebuje pri rozhodovaní jasne porozumieť tomu, čo je cieľom liečby a či je tento cieľ v súlade s jeho preferenciou. Rovnako sa potrebuje fyzicky, mentálne, finančne aj v rámci rodiny pripraviť na to, čo ho presne a v PRAKTICKEJ ROVINE čaká. Dôležité je vyhnúť sa v čo najväčšej miere rôznym infekciám, ktoré by mohli oddialiť podanie liečby a znížiť účinnosť liečby.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Nemáme vedomosť.</p>

Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Nevieme posúdiť, nakoľko nemáme pacientov, ktorí by ho vyskúšali.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	-//-
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	-//-
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uved'te, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Počas diagnostiky pacienti navštívia 2-5 špecialistov a toto obdobie môže trvať aj viac ako 6 mesiacov. Pri DLBCL ako agresívnom type takáto neskoro diagnostika znamená menšiu šancu na úplné vyliečenie. • Práve úplné vyliečenie sa (až pre 90% pacientov) je najočakávanejšou hodnotou pri moderných terapiách, nasledujúc zlepšenie kvality života (54%) pacientov. • Dôležitým aspektom čo sa týka survivorshipu sú dlhodobé následky liečby, jedným z nich, ktorý zásadne ovplyvňuje návrat do pracovného života je chronický únavový syndróm, ktorý pociťuje až 83% a problémy so spánkom (50% pacientov). Tieto by mali byť zohľadňované pri novej liečbe. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva POLA v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu a prostredníctvom e-mailu. Pri výzve na opravu č. 2 šlo o poskytnutie možnosti DR vyjadriť sa k zmenám v ekonomickom modeli navrhovaných NIHO. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedi je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 25: Výzva č. 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 28.2.2023	Dátum odpovede: 29.3.2023	
Doplnenie dokumentu „How Mixture cure model works“, ktorý je spomínaný vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) v časti 6.2.4.4 – Extrapolácia. Súčasťou výzvy bolo aj požiadanie o detailného objasnenia akým spôsobom bolo v modeli odvodené OS.	V odpovedi dodal údaje o mixture-cure modeli použitom vo FE modeli a čiastočne objasnil jeho funkciu. DR sa tiež vyjadril k odvodeniu OS.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 26: Výzva č. 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 28.2.2023	Dátum odpovede: 29.3.2023	
Zmena priemernej hmotnosti zo 72,92 kg na 80,1 kg.	DR zmenu simuloval a nestotožňuje sa s konštatovaním NIHO aplikovať váhu 80,1 kg, kt. zodpovedala subpopulácii pacientov zo západnej Európy, USA, Kanady a Austrálie. DR uvádza, že regionálne/lokálne dáta o priemernej váhe subpopulácie pacientov nie sú k dispozícii a že krajiny zahrnuté v klinickom skúšaní POLARIX tvorili: Austrália, Belgicko, Brazília, Kanada, Čína, Česko, Francúzsko, Nemecko, Hong Kong, Taliansko, Japonsko, Kórea, Nový Zéland, Poľsko, Rakúsko, Rusko, Španielsko, Švajčiarsko, Taiwan, Turecko, Ukrajina, VB, USA.	Odpoveď neakceptujeme. Štúdia POLARIX bola podľa protokolu štúdie rozdelená na 3 subpopulácie: Západná Európa, USA, Kanada a Austrália vs. Ázia vs. Zvyšok sveta. Podľa NICE váha subpopulácie presnejšie zodpovedá populácii pacientov v klinickej praxi UK. Máme za to, že údaje o priemernej hmotnosti subpopulácie „Západnej Európy“ vhodnejšie reprezentujú klinickú prax ako výpočet celkovej populácie štúdie.
Zmena podielu následnej liečby z 20% (salvage terapia) a 10% (ASCT terapia) na 100% (salvage terapia) a 50% (ASCT terapia).	DR zmenu simuloval a bližšie sa k úprave nevyjadruje.	Odpoveď akceptujeme. Zmenu následnej liečby sme však dodatočne upravili na 50 % (salvage terapia) a 25 % (ASCT terapia), nakoľko presnejšie odráža výpočet v modeli. Bližšie sa k zmene vyjadrujeme v časti 5.2.6 – Náklady na následnú liečbu.
Nezahrnutie chvosta štúdie GOYA.	DR zmenu simuloval a považuje požitie výsledkov štúdie GOYA za opodstatnené. Dôvodom je snaha o čo najspolahlivejší odhad podielu pacientov v dlhodobej remisii. Čím dlhšia je plateau KM krivky PFS, tým presnejší môže byť odhad frakcie dlhodobého prežívania.	Odpoveď neakceptujeme. Hoci NICE overoval predikcie modelu u komparátora R-CHOP porovnaním s výsledkami z GOYA, táto štúdia nebola v NICE využitá pre predikciu časti krivky. V slovenskom podaní DR aplikuje na časť krivky intervencie aj komparátora údaje zo štúdie GOYA, pričom v štúdii GOYA nebol POLA sledovaný. Postup nie je v súlade s hodnotením NICE, ani ho

		nepovažujeme za klinicky plauzibilný.
Zmena úhrady liečiva vinkristín podľa aktuálneho zoznamu liekov uhrádzaných nad rámec a úhradu terapie ASCT.	DR zmenu simuloval a bližšie sa k úprave nevyjadruje.	Odpoveď akceptujeme.
Zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.	DR zmenu simuloval a bližšie sa k úprave nevyjadruje.	Odpoveď akceptujeme.
V modeli dopadu na rozpočet bol upravený odhad počtu nových pacientov vhodných pre liečbu.	DR zmenu simuloval a bližšie sa k úprave nevyjadruje.	Odpoveď akceptujeme.
V modeli dopadu na rozpočet bola upravená priemerná úprava POLA podľa priemernej ceny za balenie, ktorá vyplýva z FE modelu po úpravách NIHO a tiež upravená úhrada vinkristínu podľa aktuálne platného ZKL.	DR uvádza, že nové úhrady do modelu zapracoval a zmeny simuloval a uvádza, že pri úpravách nastavení vo FE modeli dôjde z zmenám priemernej úhrady aj u iných liečiv ako POLA (konkrétne cyklofosamid, doxorubicín a rituximab).	Odpoveď akceptujeme a súhlasíme, že k zmenám priemernej úhrady dôjde v dôsledku NIHO zmien v FE modeli aj u liečiv cyklofosamid, doxorubicín a rituximab. Úhrady týchto liečiv sme preto v modeli dopadu na rozpočet upravili.
V modeli dopadu na rozpočet bol upravený dátum uvedenia liečiva na trh.	DR zmenu simuloval a bližšie sa k úprave nevyjadruje.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 27: Žiadosť o súčinnosť č. 1 prostredníctvom e-mailu

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
DR bol dňa 7.3.2023 oslovený so žiadosťou o doplnenia zdrojov k výpočtu podielov pacientov skupín „vhodní k R-CHOP“ a „ECOG 0-2“ vo výpočte počtu pacientov vhodných na liečbu Pola+R-CHP pri kalkulácii dopadu na rozpočet (Tabuľka 51 vo FE rozbere).	DR odpovedal na výzvu dňa 14.3.2023 s odôvodnením výpočtu nových pacientov pri kalkulácii dopadu na rozpočet.	Odpoveď akceptujeme.