

Bratislava, 28.04.2023

Číslo: S17819-2023-OddHL-27157

Výzva

V zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon“) v súlade s § 79 písm. 3 zákona Vás Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „ministerstvo“) na základe žiadosti Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (ďalej len „NIHO“) vyzýva, aby ste v zákonom určenej lehote 30 dní od doručenia tejto výzvy v súlade s § 20 zákona opravili Vašu žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny. Na základe žiadosti NIHO Vás žiadame, aby ste v súlade s obsahom žiadosti NIHO doplnili nasledujúce informácie ku žiadosti o kategorizáciu lieku **8453C IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety tbl flm 30x1x420 mg (blis.PVC/PCTFE/Al)** o nasledovné:

1. Upraviť v modeli účinnosť jednotlivých liečiv v následných líniách liečby pomocou pomerov rizík (hazard ratios, HR) v súlade s klinickými štúdiami.

Odôvodnenie: Držiteľ registrácie (DR) predpokladá identickú účinnosť všetkých následných liečob. Podielové zloženie následných liečob sa však v modeli zásadne líši medzi intervenciou a komparátormi. Z tohto rozdielu vyplývajú aj výrazne odlišné náklady na následnú liečbu, čo vo veľmi vysokej miere ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti. Predpoklad rovnakej účinnosť liečiv ibrutinib, venetoklax, venetoklax + rituximab a bendamustín + rituximab považujeme za klinicky neplauzabilný. V prípade ak by účinnosť bola rovnaká, napríklad ibrutinib by v minulosti nemohol byť kategorizovaný v R/R línií. Model umožňuje aplikovať HR ostatných liečiv voči ibrutinibu v následnej liečbe. V DR dodanom modeli sú však všetky HR nastavené na 1 (identická účinnosť). Máme za to, že v dôsledku použitého postupu a rozdielneho zloženia následnej liečby dochádza k zásadnému neadekvátnemu zvýhodneniu intervencie ibrutinib + venetoklax voči

komparátorom. Žiadame preto upraviť HR, aby reflektovali vyššiu účinnosť ibrutinibu v následnej liečbe.

- 2. Znížiť v modeli maximálnu dĺžku následnej liečby u liečob, ktoré sa užívajú do progresie tak, aby bližšie zodpovedala klinickej realite alebo modelovať následnú liečbu iným spôsobom, ako do progresie.**

Odôvodnenie: DR predpokladá, že pacienti užívajú následnú liečbu ibrutinibom a venetoklaxom až do ďalšej progresie, najviac však 30 (unfit populácia) a 40 (fit populácia) rokov. V klinickej praxi môžu pacienti prestať užívať liečbu aj z dôvodu neakceptovateľnej toxicity alebo z ďalších dôvodov. Tieto dôvody nie sú v modeli zohľadnené. Máme za to, že v základnom nastavení model produkuje nereálne vysoké podiely pacientov na následnej liečbe po 5, 10, 15, 20 a viac rokoch od prvej progresie. Vzhľadom na rozdielne zloženie nákladnej následnej liečby medzi intervenciou a komparátormi má uvedený aspekt zásadný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti.

- 3. Umožniť v modeli voľbu parametrizácií pri stavoch: prežívanie bez progresie v druhej línii (PFS 2L), prežívanie po následnej progresii (PPS), smrť počas prvej línii (1L), smrť počas PFS 1L a smrť počas PFS 2L. Model by mal umožniť jednoduchú voľbu všetkých štandardne používaných parametrizácií (exponenciálna, Weibull, Gompertz, Generalizovaná Gamma, log-logistická a log-normálna)**

Odôvodnenie: Držiteľ registrácie (DR) poskytol model, v ktorom sú voliteľné parametrizácie iba v línii PFS 1L, v ostatných stavoch je fixne zvolená jedna parametrizácia.

- 4. Dodat' do modelu KM dáta zo štúdií CAPTIVATE, GLOW a E1912.**

Odôvodnenie: Pre vyhodnotenie vhodnosti výberov parametrizácií s ohľadom na klinické dáta považujeme za potrebné mať v modeli k dispozícii K-M dáta. DR poskytol vizuálne zobrazenie niektorých K-M dát v Prílohe ku FER. Toto zobrazenie nepovažujeme za použiteľné pre vyvodenie záverov.

- 5. Umožniť v modeli výber vyprchania prínosu v súlade s hodnotením NICE.**

Odôvodnenie: V modeli DR nepredpokladá vyprchanie prínosu liečiva vplyvom času, čo nepokladáme za klinicky plauzibilné. V Anglicku DR dodal model s postupným vyprchaním prínosu medzi 5. až 15. rokom po ukončení liečby, 5. až 10. rokom po ukončení liečby a 10. až 20. rokom po ukončení liečby.

6. Upraviť v modeli použité hodnoty kvality života v líniách PFS 2L a PD v súlade s hodnotením NICE.

Odôvodnenie: DR predpokladá rovnakú kvalitu života pacientov v štádiách 2L PFS a PD, čo nepokladáme za klinicky hodnoverné. V Anglicku NICE upravil hodnotu kvality života v línii PFS 2L na základe odhadov zo štúdie GLOW. Hodnotu použitú v NICE nemá NIHO k dispozícii.

Vypracoval: Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO).

Prosíme o zverejnenie odpovede na Výzvu na vysvetlenie podania **do 30 dní na kategorizačný portál** do časti Vyjadrenia a pripomienky účastníkov konania a registrovaných používateľov.

Máme za to, že vzhľadom na rozsah potrebného doplnenia má táto výzva za následok prerušenie konania podľa §75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z.

Mgr. Peter Polák, PhD.

Generálny riaditeľ Sekcie farmácie a liekovej politiky

Táto výzva sa považuje za doručení dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia na webovom sídle ministerstva. Elektronický portál Kategorizácia (<http://kategorizacia.mzsr.sk>) je súčasťou webového sídla ministerstva.