

**Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu  
pediatrických a mladých dospelých pacientov vo  
veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou  
lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je  
refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v  
druhom alebo neskoršom relapse.**

## **Hodnotenie zdravotníckej technológie**

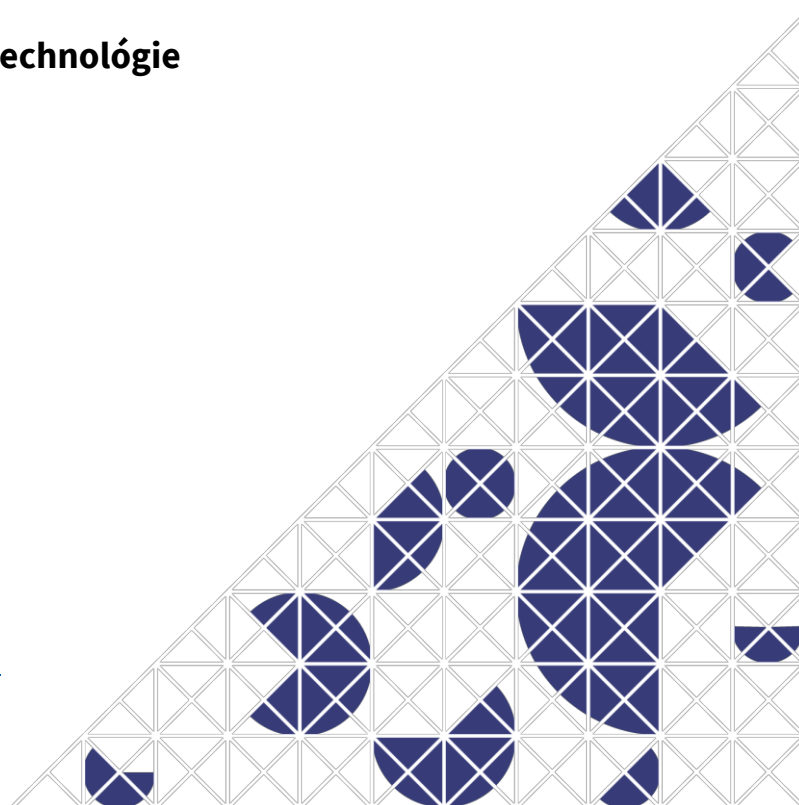
**Číslo žiadosti:**  
26433

**ATC skupina:**  
L01XX71

**ŠÚKL kód:**  
8935C

**Publikované dňa: 10.03.2023**

**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: 21A/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritéria .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	13
3. Úvod .....	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	22
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	28
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	28
4.2. Klinická účinnosť.....	29
4.3. Bezpečnosť.....	35
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	41
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	41
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	41
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	51
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	54
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	55
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	55
6.2. Základný scenár predložený DR .....	55
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	56
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	58
7.1. Etická analýza .....	58
7.2. Organizačné aspekty .....	59
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	60
7.4. Právne aspekty.....	61
8. Zdroje.....	63
9. Apendix .....	66
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	66
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	70
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	70

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	70
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	71

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria .....	10
Tabuľka 2: Odporúčania ČHS pre liečbu relapsov ALL u dospelých pacientov .....	20
Tabuľka 3: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby.....	23
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	29
Tabuľka 5: Výsledky klinických štúdií s tis-cel v ukazovateli mortality.....	32
Tabuľka 6: Výsledky MAIC porovnania v ukazovateli OS .....	33
Tabuľka 7: Výsledky klinických štúdií s tis-cel v ukazovateľoch morbidity .....	34
Tabuľka 8: Výsledky MAIC porovnania v ukazovateľoch morbidity .....	35
Tabuľka 9: Prehľad vybraných bezpečnostných výsledkov MAIC porovnania tis-cel a BLI.....	37
Tabuľka 10: Prehľad AIC/BIC kritérií parametrických funkcií pre tis-cel v parametri OS .....	44
Tabuľka 11: Prehľad AIC/BIC kritérií parametrických funkcií pre tis-cel v parametri EFS.....	46
Tabuľka 12: Prehľad kvality života vo farmako-ekonomickom modeli .....	48
Tabuľka 13: Náklady na podanie tis-cel.....	49
Tabuľka 14: Náklady na podanie BLI.....	50
Tabuľka 15: Náklady na podanie CHT.....	50
Tabuľka 16: Náklady na nežiaduce účinky – predĺženie hospitalizácie kvôli CRS.....	50
Tabuľka 17: Porovnanie nákladov pre HSCT roku 2022 a 2023 .....	51
Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	52
Tabuľka 19: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO .....	53
Tabuľka 20: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	53
Tabuľka 21: Odhadované počty liečených ALL pacientov podľa DR.....	55
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	55
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	56
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice (iba pediatrickí pacienti), rozpočítané na roky.....	57
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO –scenár dolnej hranice (iba pediatrickí pacienti), rozpočítané na obdobia .....	57
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	57
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia .....	57

## Obrázky

Obrázok 1: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené) .....	24
Obrázok 2: Dizajn štúdie ELIANA .....	30
Obrázok 3: Celkové prežívanie u pacientov po podaní infúzie tis-cel v štúdiu ELIANA (medián sledovania 5,5 roka)33	
Obrázok 4: Prežívanie bez relapsu u pacientov, ktorí dosiahli remisiu po podaní infúzie tis-cel v štúdiu ELIANA (medián sledovania 5,5 roka) .....	34
Obrázok 5: AESI pozorované v štúdiu ELIANA, pri mediáne sledovania 13,1 mesiaca .....	36
Obrázok 6: AESI, ktoré sa vyskytli po viac ako 1 roku od podania infúzie tis-cel, pozorované v ELIANA pri mediáne sledovania 5,5 roka.....	37
Obrázok 7: Štruktúra modelu rozhodovacieho stromu tisagenlecleucelu.....	42
Obrázok 8: Porovnanie OS podľa predikcií z modelu a OS podľa najnovších dát z ELIANA.....	43
Obrázok 9: Porovnanie EFS podľa predikcií z modelu a EFS podľa najnovších dát z ELIANA .....	43
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií pre tis-cel - ukazovateľ OS.....	45
Obrázok 11: Projekcie OS kriviek z modelu a KM dát pre tis-cel a komparátorov.....	45
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií pre tis-cel – ukazovateľ EFS.....	47

## Použité skratky

AESI	Adverse Events of Special Interest - nežiaduce udalosti osobitného záujmu
AYA	Adolescents and young adults - adolescenti a mladí dospelí
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ALL	Akútna lymfoblastová leukémia
AML	Akútna myeloidná leukémia
Allo-HSCT	Allogeneic haematopoietic stem cell transplant - alogénna transplantácia krvotvorných buniek
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
B-ALL	B-bunková akútna lymfoblastová leukémia
BFM	Berlin-Frankfurt- Münster
BLI	Blinatumomab
CADTH	Canada's Drug and Health technology Agency - Kanadská agentúra pre liečivá a technológie v zdravotníctve
CNS	Centrálny nervový systém
ČHS	Česká hematologická spoločnosť
ČR	Česká republika
CAR	Chimeric antigen receptor - chimérický receptor antigénu
Ph	chromozóm Philadelphia
CR	Complete remission - kompletná remisia
CRi	Complete remission with incomplete blood count recovery - Kompletná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby
CT	Computed tomography - počítačová tomografia
CI	Confidence interval - interval spoľahlivosti
CRS	Cytokine release syndrome - syndróm uvoľňovania cytokínov
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma - Difúzny veľkobunkový lymfóm B-buniek
DR	Držiteľ registrácie
DOR	Duration of remission- trvanie remisie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EVA	etylénvinylnacetát
EC	European commission - Európska komisia
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation - Európska spoločnosť pre transplantáciu kostnej drene
EHA	European hematology association - Európska hematologická spoločnosť
EMA	European medicines agency - Európska lieková agentúra
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EFS	Event free survival - prežívanie bez udalosti
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FISH	Fluorescence in situ hybridization - fluorescenčná in-situ hybridizácia
FL	Follicular lymphoma - Folikulárny lymfóm
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss - Spolkový spoločný výbor v Nemecku
GCSF	Granulocyte colony-stimulating factor - faktor stimulujúci kolónie granulocytov
HR	Hazard ratio - pomer rizík
HEM	Hematológ
HLA	Human leukocyte antigen - ľudský leukocytárny antigén
ICUR	Incremental cost utility ratio
DLI	infúzia lymfocytov od darcu

IO	Inotuzumab ozogamicín
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IVIG	Intravenous immune globulin - intravenózný imunoglobulín
JIS	Jednotka intenzívnej starostlivosti
KM	Kaplan-Meier
LAIP	Leukaemia-associated immunophenotype - fenotyp asociovaný s leukémiou
MRI	Magnetic resonance imaging - zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison - nepriame porovnanie upravené párovaním
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRD	Minimal residual disease - minimálna reziduálna choroba
MZ	ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NOR	Národný onkologický register
NOÚ	Národný onkologický ústav
NÚDCH	Národný ústav detských chorôb
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť
OR	Odds ratio - Pomer šancí
ONK	Onkológ
ORL	Otorinolaryngológia
ORR	Overall remission rate - celková miera remisie
OS	Overall survival - celkové prežívanie
PSM	Partition survival model - model rozdeleného prežívania
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PCR	Polymerase chain reaction - polymerázová reťazová reakcia
QALY	Quality adjusted life years
RWE	Real-World Evidence
R/R	Relabujúci/refraktérny
RFS	Relapse free survival -prežívanie bez relapsu
RR	Risk ratio - pomer rizík, relatívne riziko
SR	Slovenská republika
SMR	Standard mortality ratio - štandardný pomer úmrtia
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
tis-cel	tisagenlecleucel
HSCT	transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (z angl. haematopoietic stem cell transplantation)
TKI	Tyrozínkinázový inhibítor
CHT	Záchranná chemoterapia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Kymriah na liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse, pokiaľ nebude upravené indikačné obmedzenie tak, že bude pridaná nasledujúca veta:
  - **Liečba je indikovaná iba u tých mladých dospelých (pacientov vo veku do 25 rokov vrátane), pre ktorých nie je vhodná liečba inozutumab ozogamicínom (IO).**
- NIHO v pozitívnom odporúčaní predpokladá jednorazové podanie lieku s tým, že budú s držiteľom registrácie (DR) dohodnuté podmienky, za ktorých nepríde k úhrade, ak nie je liek pacientovi po výrobe lieku podaný. DR v komunikácii s NIHO deklaroval tento zámer, preto NIHO akceptoval nezahrnutie predmetných nákladov do hodnotenia.
- Odporúčame **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o vetu:  
Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-2.

### Odôvodnenie

- B-bunková akútna lymfoblastová leukémia (B-ALL) je rýchlo sa rozvíjajúce leukemické ochorenie, ktoré ak nie je liečené, vedie k smrti pacienta. Predstavuje väčšinu z detských leukémií a asi 20% všetkých leukémií u dospelých. Pacienti s relabovanou/refraktérnou B-ALL majú nepriaznivú prognózu a nízku odpoveď na liečbu. Pacienti často trpia extrémnou únavou, stratou hmotnosti, bolesťami, ochorenie má výrazný vplyv aj na rodinných príslušníkov pacienta (potreba starostlivosti/opatery, zredukovanie/ukončenie zamestnania).
- **Prínos tis-cel nebol preukázaný voči všetkým relevantným komparátorom. NIHO považuje za relevantný komparátor aj inotuzumab ozogamicín (IO).** IO je na Slovensku hradený na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) z prekurzorov CD22-pozitívnych B-buniek. **DR nepredložil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti tis-cel voči IO**, čo zdôvodňuje príliš veľkou odlišnosťou medzi populáciami v registračných štúdiách s tis-cel a IO, pre ktorú podľa DR nie je možné vykonať nepriame porovnanie. Toto odôvodnenie neakceptujeme, NIHO má za to, že je možné potrebné nepriame porovnanie vytvoriť s primeranou mierou neistoty plynúcou z jeho metodologickej náročnosti. **Prínos tis-cel voči IO teda nebol preukázaný, navrhujeme preto upraviť indikačné obmedzenie u mladých dospelých pacientov do 25 rokov tak, aby bola liečba indikovaná iba v prípade, že pacient nie je vhodný na liečbu inozutumab ozogamicínom.**
- NIHO navrhuje **zvážiť** doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Kymriah sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-2, nakoľko v klinických skúšaniach boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-2. Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a drene (EBMT) odporúča CAR-T terapiu pacientom s ECOG skóre <2.
- Klinické štúdie ELIANA, ENSIGN a B2101J preukázali klinickú účinnosť a bezpečnosť tis-cel u pacientov s B-ALL. Po 5 rokoch po liečbe prežilo 55% pacientov liečených tis-cel v štúdiu ELIANA. Výsledky z týchto štúdií v ukazovateľoch mortality a morbidita považujeme za klinicky významné, vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s relapsom alebo refraktérnym ochorením B-ALL. **Všetky tri štúdie sú však jednoramenné, neexistujú preto klinické dôkazy priamo porovnávajúce tis-cel voči akejkolvek liečbe.** Keďže priame komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné, prínos tis-cel v porovnaní so štandardnou liečbou nie je možné spoľahlivo určiť a je spojený s neistotou.

Držiteľ registrácie (DR) predložil na porovnanie účinnosti a bezpečnosti tis-cel voči komparátorom záchranná chemoterapia (CHT) a blinatumomab (BLI) nepriame porovnanie typu MAIC (Matching-adjusted treatment comparison). **Tis-cel na základe MAIC porovnania vykazuje štatisticky**

**významné zlepšenie OS voči komparátorom CHT (OS HR=0,16) a BLI (OS HR=0,34).** Miera 24-mesačného prežívania bola pri výsledkoch MAIC pre tis-cel █████% v porovnaní s BLI █████% a █████% pre tis-cel v porovnaní s CHT █████%. **Tis-cel dosiahol na základe MAIC výrazne vyššiu mieru remisie oproti komparátorom,** výsledky sú štatisticky významné. V ukazovateli RFS MAIC poukazuje na vyšší prínos tis-cel voči BLI so štatistickou signifikanciou. Z hľadiska bezpečnosti bolo porovnanie uskutočnené iba voči BLI, **tis-cel na základe MAIC vykazoval voči BLI vyššiu mieru závažných nežiaducich udalostí ako je syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)** a nižšiu mieru udalostí ako neutropénia, anémia a trombocytopenia. **Výsledky MAIC sú spojené s vysokou mierou neistoty** vzhľadom na rozdiely v dizajne a populáciách porovnávaných štúdií, ktoré nebolo v rámci MAIC možné upraviť a na základe limitovane popísaných údajov v zdrojových publikáciách vstupujúcich do MAIC.

Kvalita života pacientov v štúdiu ELIANA bola po liečbe v 3, 6, 9 a 12 mesiaci lepšia ako pred podaním liečby, tieto výsledky sú však spojené s neistotou. **Liečba tis-cel je na základe výsledkov štúdie ELIANA spojená s vysokou mierou nežiaducich účinkov, dôležité je hlavne rozpoznanie, zvládnutie a liečba nežiaducich účinkov ako syndróm uvoľňovania cytokínov a neurologické udalosti, ktoré môžu byť život ohrozujúce a vyžadovať prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti.** Z dlhodobého hľadiska boli v období viac ako jeden rok po infúzii reportované hlavne závažné infekcie a cytopénie.

- **V NIHO nastavení tisagenlecleucel pri požadovanej výške úhrady 305 984,82€ v rámci ústavnej starostlivosti spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Tis-cel dosiahol v pôvodnom nastavení farmako-ekonomického modelu od držiteľa registrácie ICUR voči CHT vo výške 39,8-tisíc €/QALY a voči BLI 41,5-tisíc €/QALY, pričom **prahová hranica je 181-tisíc €.** V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavení dosahuje tis-cel ICUR voči CHT vo výške 48,2-tisíc €/QALY a voči BLI vo výške 49,9-tisíc €/QALY, tis-cel je teda nákladovo efektívny aj v NIHO scenárii. Tis-cel v nastavení NIHO dosahuje klinický prínos voči CHT (+█████QALY) a BLI (+█████QALY), kategorizovanie lieku Kymriah by na základe týchto výsledkov predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s B-ALL na Slovensku.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z predpokladu vyliečenia sa časti pacientov po liečbe tisagenlecleucelom (tis-cel), pričom nie sú dostupné dostatočné údaje o prežívaní z dlhodobého hľadiska. **Napriek prítomnej neistote považujeme riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti za nízke vzhľadom na priaznivý výsledok nákladovej efektívnosti, ktorý je výrazne pod prahovou hodnotou.**

- Hrubý dopad za liečbu liekom Kymriah pre indikáciu B-ALL v tretí rok od kategorizácie odhadujeme v NIHO scenárii dolnej hranice (iba pediatrická populácia) vo výške **839-tisíc eur** a čistý dopad Kymriah pre túto indikáciu je po zarátaní nahrádzanej liečby vo výške **696-tisíc eur.**

V scenárii hornej hranice (v populácii pediatrickí a mladí dospelí pacienti do 25 rokov) odhadujeme hrubý dopad liečby liekom Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške **2,2-mil. eur** a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby **1,8-mil. eur.**

**Odhadovaný dopad na rozpočet pri indikačnom obmedzení navrhovanom NIHO bude pravdepodobne medzi týmito dvoma scenármi.**

#### Poznámka

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



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	06.09.2022 (deň doplnenia dokumentov na portáli Kategorizácia)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.09.2022
Zverejnenie projektového protokolu	17.10.2022
Prerušenie konania č. 1	21.12.2022 – 18.01.2023 (20.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 18.01.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	25.01.2023 – 21.02.2023 (24.01.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 21.02.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	10.03.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	128 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. <b>P</b> opulation)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C91.0</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatrickí a mladí dospelí pacienti vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatrickí a mladí dospelí pacienti vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.</li> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava a na Klinike detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).</li> </ul>
Intervencia (z angl. <b>I</b> ntervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tisagenlekleucel</b> je imunobunkové liečivo, pri ktorom sú pacientove vlastné T-bunky geneticky modifikované, aby vytvárali proteín CAR na identifikáciu a elimináciu nádorových buniek exprimujúcich CD19.</li> <li>• tisagenlekleucel sa podáva ako jednorázová intravenózna infúzia, liek je vo forme infúznej bunkovej disperzie obsiahnutej v infúzych vakoch. Koncentrácia CAR-T buniek závisí od indikácie a hmotnosti pacienta a šarže. Liek je určený iba na autológne použitie.</li> </ul> <p>MeSH: tisagenlecleucel</p>
Komparátor (z angl. <b>C</b> ontrol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>blinatumomab</b> (BLI) je bišpecifická protilátka viažuca sa na proteín CD19 na povrchu nádorových B buniek a na CD3 proteín na T-bunkách. Liečba je podávaná v cykloch kontinuálnej intravenózne infúzie.</li> <li>• <b>záchranná (salvage) chemoterapia</b></li> </ul>

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

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

<sup>3</sup> z angl. European Medicines Agency, Európska lieková agentúra

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inotuzumab ozogamicín (IO)</b> je monoklonálna protilátka, ktorá je naviazaná na cytotoxín kalicheamicín. Dokáže rozoznať a naviazať sa na CD22 proteín na povrchu nádorových B buniek s ich následnou elimináciou. Podáva sa formou i.v. infúzie v 3-4 týždňových cykloch. Indikovaný je u dospelých pacientov.</li> </ul> <p>MeSH: blinatumomab, salvage therapy, inotuzumab ozogamicin</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (Overall Survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> (Overall Remission Rate; celková miera remisie)</li> <li>• <b>DOR</b> (Duration Of Remission; trvanie remisie)</li> <li>• <b>RFS</b> (Relapse Free Survival; prežívanie bez relapsu)</li> <li>• <b>EFS</b> (Event Free Survival; prežívanie bez udalosti)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez PedsQL a EQ-5D (VAS).</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiadúce účinky stupňa 1 a 2</li> </ul>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

## 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 NCCN<sup>4</sup>, Českou hematologickou spoločnosťou a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupu 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 (NICE<sup>5</sup>, CADTH<sup>6</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu 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

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

<sup>4</sup> National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť

<sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva

<sup>6</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre liečivá a technológie v zdravotníctve

## 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 21.10.2022 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 21.10.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdené tri relevantné klinické štúdie.

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

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

## 2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 17.10.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (17.10.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti, ktorí nás odporučili na zástupcov Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti. Poskytli nám kontakt na klinického odborníka so skúsenosťami v liečbe B-ALL, ktorý súhlasil so zapojením do hodnotenia. Kompletný vstup klinického odborníka do hodnotenia je dostupný v Apendixe (časť 9.2)

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 21.09.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 6 organizácií: Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), Združenie pacientov s hematologickými malignitami, Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek a na základe odporúčania zástupcu LyL aj združenie Pomáhame s úsmevom.

Do hodnotenia sa v indikácii B-ALL nezapojila žiadna z oslovených organizácií. V hodnotení sú preto použité vstupy britských pacientskych organizácií Bloodwise a Leukaemia Care, ktoré boli súčasťou hodnotenia NICE pre tis-cel v rovnakej indikácii [11].

### **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 verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

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

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

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

#### *Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

## 3. 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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
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. Ochorenie a cieľová populácia

##### Predmetné ochorenie (A0002) [1, 2]

Akútna lymfoblastová leukémia je (ALL) je malígne nádorové ochorenie krvi a kostnej drene, ktoré je charakterizované veľkým počtom nezrelých lymfocytov (nazývaných aj lymfoblasty). Lymfoblasty sa v dôsledku nadmernej proliferácie akumuluju primárne v kostnej dreni, následne však prenikajú do krvného riečiska a môžu infiltrovať aj iné orgány a tkanivá ako lymfatické uzliny, pečeň, slezinu, centrálny nervový systém (CNS) a i. Ide o akútnu formu leukémie, kde sa stav ochorenia rýchlo zhoršuje.

ALL patrí medzi zriedkavé ochorenia [3]. ALL je najčastejším malígnym ochorením u detí, predstavuje asi 80% všetkých detských leukémii a 20% všetkých leukémii u dospelých.

V závislosti od typu postihnutého lymfocytu klasifikujeme ALL v širšom zmysle na B-bunkovú alebo T-bunkovú ALL, pričom B-bunková ALL (B-ALL) je najčastejším podtypom ALL. Podrobnejšia klasifikácia vychádza z výsledkov cytochemických, imunofenotypových, cytogenetických a molekulárnych vyšetrení, keďže ALL je biologicky heterogénne ochorenie. V prípade B-ALL ide o expanziu B-bunkových prekursorov, ktoré sú zastavené vo svojom vývoji v rôznom štádiu. Na základe imunofenotypizácie lymfoblastov teda rozlišujeme jednotlivé podskupiny B-bunkovej ALL vrátane Pre-B, Pro-B, všeobecnej (common) ALL. Z hľadiska cytogenetiky rozlišujeme hlavne Ph pozitívnu a Ph negatívnu ALL podľa stavu chromozómu Philadelphia (Ph), abnormálnej verzie chromozómu 22 obsahujúceho časť chromozómu 9. Ph+ ALL sa vyskytuje zriedkavo u detí (pod 5%), častejšie u dospelých (20-30%) a je asociovaná s horšou prognózou ako Ph negatívna ALL [4].

##### Cieľová populácia (A0007, A0023) [1]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou ALL, ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse (v súlade s indikáciou v SPC). Za vhodných na liečbu tis-cel DR považuje pacientov s relabujúcou/refraktérnou (R/R) B-bunkovou ALL (všetky podtypy), ktorým liečba môže byť indikovaná najskôr v 2. línii (v prípade primárnej refrakterity na úvodnú liečbu alebo v prípade relapsu po transplantácii podstupenej po absolvovaní prvej línie liečby), resp. v 3. a vyšších líniiach (t.j. pacient musel absolvovať aspoň 2 predchádzajúce línie systémovej liečby a zrelaboval, rovnako mohol zrelabovať po druhej transplantácii). NIHO považuje za vhodných na liečbu aj refraktérnych pacientov po druhej línii liečby.

Okrem toho DR uvádza, že vhodný pacient musí pre liečbu spĺňať nasledovné kritériá (ktoré nie sú uvedené v indikačnom obmedzení), a to:

- CD19 pozitivita nádorových buniek
- výkonnostný stav podľa ECOG 0-2 (Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina)
- bez ťažkého poškodenia funkcie srdca, pľúc, pečene a obličiek
- bez nekontrolovanej aktívnej infekcie
- bez symptomatického, aktívneho postihnutia CNS

DR vyššie uvedené kritériá použil pri výpočte pacientov s predmetným ochorením na stanovenie ročného potenciálu vhodných pacientov.

### Epidemiológia

Aktuálne epidemiologické dáta z Národného onkologického registra (NOR) nie sú pre ALL dostupné (MKCH-10 kód C91.0). Posledné oficiálne štatistické údaje z NOR sú k dispozícii za rok 2012, ktoré zahŕňajú údaje pre širokú skupinu diagnóz s kódom podľa MKCH-10 C91 – skupina všetkých lymfocytových leukémii (aj chronické leukémie, vlasatobunkové leukémie a pod.) [5]. Štatistické údaje o prevalencii a incidencii B-bunkovej ALL v Slovenskej republike (SR) teda nie sú spracovávané.

### Počet pacientov s predmetným ochorením [1]

DR odhadol veľkosť cieľovej populácie na základe zberu údajov v klinickej praxi formou prierezovej kvantitatívnej štúdie, ktorý bol realizovaný v lete 2022 na siedmich hematologických a onkohematologických pracoviskách na Slovensku, na ktorých sú deti a mladí dospelí s ALL liečení.

K 31. júlu 2022 bolo evidovaných v starostlivosti špecializovaných pracovísk 40 žijúcich dospelých pacientov vo veku 18-25 rokov s diagnózou B-ALL, vrátane 6 nových prípadov v tejto kategórii za rok 2021. Väčšina pacientov (37) bola v remisii ochorenia, pričom DR identifikoval 7 mladých dospelých pacientov potencióálne spĺňajúcich indikačné kritériá a teda potencióálne vhodných na liečbu tis-cel (pacienti by sa stali vhodnými v prípade ďalšieho relapsu). Na základe kvalifikovaného predpokladu odborníkov oslovených DR sa očakáva celkový ročný potencióal pacientov vo veku 18-25 rokov vhodných na liečbu tis-cel (t.j. pacienti spĺňajúci kritériá uvedené vyššie ako výkonnostný stav a pod.) na úrovni **5 pacientov** za rok.

V populácii detských pacientov (0-18 rokov) bolo DR na základe tohto prieskumu identifikovaných 310 žijúcich detských pacientov s diagnózou B-ALL, pričom v roku 2021 bolo novodiagnostikovaných 22 detí s B-ALL. Väčšina pacientov bola bez relapsu ochorenia (284), za potencióálne vhodných na liečbu tis-cel bolo považovaných 35 pacientov (v prípade ďalšieho relapsu). Dlhodobu sú podľa odborníkov na Slovensku zaznamenávané 2 až 4 relapsy ročne u detí s týmto ochorením [6]. Celkový ročný potencióal detských pacientov vhodných na liečbu tis-cel (t.j. pacienti spĺňajúci kritériá uvedené vyššie ako výkonnostný stav a pod.) je odhadovaný **na 3 pacientov ročne**.

Dokopy pre celú cieľovú populáciu bolo teda v slovenskej praxi k 31. júlu 2022 identifikovaných 42 pacientov potencióálne vhodných na liečbu tis-cel, pričom celkový ročný potencióal vhodných pacientov spĺňajúcich kritériá na liečbu sa odhaduje **na 8 pacientov**.

Keďže ide o zriedkavé ochorenie a zber údajov v praxi bol realizovaný vo všetkých hematologických a onkohematologických centrách na Slovensku, považujeme odhad počtu pacientov prezentovaný DR za presný s pomerne veľkou mierou istoty.

Klinický odborník odhaduje 1 detského pacienta a 2-3 mladých dospelých pacientov ročne. Uvedol, že nedokáže spoľahlivo identifikovať pacienta, odhaduje sa podľa rizika a hladiny LDH (laktátdehydrogenáza).

### 3.1.2. Charakteristika ochorenia

#### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1] [7]

Vznik ALL môžu ovplyvňovať rizikové faktory ako:

- Vek (najvyššie riziko u detí)
- Pohlavie (ALL je mierne častejšia u mužov)
- Expozícia rádiácii (vysoké dávky), niektorým liečivám (chemoterapia) alebo chemickým látkam, vírusovým infekciám



- Niektoré genetické syndrómy ako Downov syndróm, imunodeficiencie, familiárna predispozícia

Medzi prognostické faktory ovplyvňujúce priebeh ochorenia patrí:

- Vlastnosti pacienta:
  - vek – vo všeobecnosti majú deti s ALL lepšiu prognózu ako dospelí. 5-ročné prežívanie u detí s ALL sa pohybuje na úrovni 90% a u adolescentov a mladých dospelých 75-85%.
  - výkonnostný stav pacienta (ECOG  $\geq$  2)
- Vlastnosti ochorenia
  - počet leukocytov v čase stanovenie diagnózy
  - imunofenotyp – napr. podtyp Pro-B spojený s horšou prognózou
  - cytogenetika – chromozómové abnormality (Ph+/t(4, 11), hypodiploidia ako nepriaznivé faktory)
  - molekulárna genetika
  - infiltrácia CNS – prítomnosť ochorenia v CNS v čase diagnózy asociovaná s horšou prognózou
- Odpoveď na liečbu
  - citlivosť na liečbu, čas do dosiahnutia kompletnej remisie - pomalá odpoveď na úvodnú liečbu asociovaná so zlou prognózou
  - minimálna reziduálna choroba (z angl. minimal residual disease, MRD) - významný prognostický faktor, pretrvávajúca MRD po úvodnej liečbe koreluje s horšou prognózou

### **Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)**

ALL je akútne ochorenie, ktoré sa rýchlo rozvíja a progreduje a vyžaduje čo najskoršiu liečbu. Bez liečby pacienti prežívajú niekoľko týždňov až mesiacov [8].

### **Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1, 9]**

Medzi iniciálne príznaky patrí bledosť, únava, krvácanie (epistaxa, petéchie), horúčka a infekcie v dôsledku anémie, trombocytopenie a neutropénie, ktoré vyplývajú z infiltrácie a zlyhávania kostnej drene. Infekcie sú častou komplikáciou u pacientov s ALL a sú najčastejšou príčinou úmrtí. Pri stanovení diagnózy môžu mať niektorí pacienti aj infiltráciu sleziny (splenomegália), pečene (hepatomegália), kože, CNS alebo periférnu lymfadenopatiu. CNS je častým miestom relapsu ALL, postihnutie CNS sa môže prejavovať bolesťou hlavy, vracaním, neurologickými príznakmi postihnutia hlavových nervov. Klinickým príznakom ALL môžu byť aj bolesti kostí, ktoré vznikajú v dôsledku leukemickej infiltrácie kostí. Po chemoterapii môže vzniknúť syndróm z nádorového rozpadu.

Relatívna miera 5 ročného prežívania je na základe anglických dát 65% pre všetky vekové kategórie, 90% detí pod 15 rokov prežíva viac ako 5 rokov [10]. U adolescentov a mladých dospelých sa pohybuje 5 ročné prežívanie medzi 75-85%. U 15-20% pacientov dochádza k relapsu ochorenia, druhú remisiu dosahuje 71-93% pacientov, pričom k opätovnému relapsu dochádza u 55% pacientov [11, str. 407]. Prežívanie je výrazne horšie pri relapse ochorenia, medián prežívania po relapse je iba 4–8 mesiacov. 5-ročné celkové prežívanie relabujúcej ALL je menej ako 15% [1].

Klinický odborník uviedol, že z jeho klinickej praxe predstavuje relaps ALL klinicky veľmi závažný medicínsky problém a prognóza skoro všetkých pacientov je infaustná. Uvádza, že u dospelých pacientov s R/RALL je pri použití štandardnej záchranej chemoterapie miera remisie 18-45%, trvanie remisie je však veľmi krátke. Druhú kompletnú remisiu dosahuje podľa odborníka len 44-45% pacientov. Medián celkového prežitia pacientov s R/R ALL sa podľa odborníka pohybuje v rozmedzí od 2 do 6 mesiacov a miera prežitia 3 až 5 rokov je nižšia ako 10%.

Podľa britskej patientskej organizácie Bloodwise medzi časté symptómy ALL patrí únava z dôvodu anémie, krvácanie, tvorba modrín, infekcie a strata hmotnosti. Ako ďalšie symptómy sú uvedené bolesti, zdurené lymfatické uzliny a nočné potenie. Podľa skúseností pacienta kontaktovaného patientskou organizáciou bolo najťažšie sa vysporiadať s extrémnou únavou a stratou hmotnosti, pričom pacient popisuje negatívny vplyv na jeho štúdium [11, str. 325 - 332].

Britská patientska organizácia Leukaemia Care popisuje aj významný emočný vplyv ochorenia na pacientov a ich rodinu, podľa ich prieskumu 2/3 opýtaných pacientov vo veku 16-24 rokov uviedli zvýšenú mieru pocitov depresie a úzkosti. Popísaná je aj redukcia každodenných aktivít (varenie, upratovanie), problémy so samostatnou starostlivosťou a zredukovanie/ukončenie zamestnania alebo štúdia (či už u pacientov alebo rodičov/opatrovateľov) [11, str. 334 - 341].

### 3.1.3. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [12, 13]

Včasná diagnostika je dôležitá pre potvrdenie diagnózy, odlíšenie ALL od akútnej myeloblastová leukémie (AML), určenie typu ALL (T- alebo B-bunková ALL), rozlíšenie Ph+ a Ph- ALL a odlíšenie B-bunkovej ALL od Burkittovho lymfómu, hlavne kvôli odlišnému liečebnému postupu a rizikovej stratifikácii pacientov. Podozrenie na ALL vychádza z patologického nálezu v krvnom obraze (prítomnosť lymfoblastov, neutropénia, anémia, trombocytopenia). Na potvrdenie diagnózy ALL musí byť podľa Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) v kostnej dreni viac ako 20% lymfoblastov na základe morfoloického vyšetrenia kostnej drene. Štandardnou procedúrou na získanie vzorky je aspirácia kostnej drene, prípadne biopsia. Postihnutie CNS sa potvrdí alebo vylúči vyšetrením vzorky cerebrospinálneho moku, vzorka sa odoberá pomocou lumbálnej punkcie. Kľúčová je v diagnostike imunofenotypizácia, ktorá je založená na detekcii prítomnosti alebo absencie biomarkerov (povrchových znakov) pomocou protilátok. Na imunofenotypizáciu sa používa prietoková cytometria a slúži na odlíšenie typu a podtypu ALL. Medzi ďalšie štandardné laboratórne vyšetrenia ovplyvňujúce prognózu a liečbu patria cytogenetické a molekulárno-genetické testy na vyšetrenie karyotypu a genetických abnormalít pomocou fluorescenčnej in-situ hybridizácie (fluorescence in situ hybridization, FISH) a polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR). Dôležité je hlavne rýchle preukázanie prítomnosti chromozómu Philadelphia, keďže má dopad na výber a zloženie terapie. Diagnostika je završená identifikáciou cieľov pre sledovanie MRD – buď definíciou fenotypu asociovaného s leukémiou (leukaemia-associated immunophenotype, LAIP) pre sledovanie pomocou prietokovej cytometrie alebo senzitívneho molekulárneho markeru pre kvantifikáciu pomocou PCR. Rôzne zobrazovacie metódy ako napr. zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic resonance imaging, MRI), počítačová tomografia (Computed tomography, CT) a i. môžu byť použité na detekciu rozšírenia ochorenia mimo krvného riečiska. Pravidelné sú krvné vyšetrenia na stanovenie krvného obrazu, biochémie, funkcie pečene, krvnej zrážanlivosti a pod. Pred transplantáciou kostnej drene sa vykonáva typizácia ľudského leukocytárneho antigénu (Human leukocyte antigen, HLA) na určenie vhodnosti transplantácie od darcu.

Klinický odborník uviedol, že klinické príznaky závisia od manifestácie ALL - od diferenciálnej diagnostiky febrilného stavu, leukocytózy, lymfadenopatie v rôznych etážach (periféria, tumor mediastína a pod.) až po infiltráciu CNS. Pacient väčšinou prichádza od rajónneho hematológa, niekedy od otorinolaryngológa (ORL), infektológa. Uviedol, že sa realizuje komplexné vyšetrenie kostnej drene (morfológia, fenotyp, genetika +- trepanobiopsia kostnej drene), niekedy biopsia lymfatickej uzliny.

#### Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

##### Liečba novo-diagnostikovanej B bunkovej ALL

Po stanovení diagnózy sa neodkladne začína s liečbou, ktorá vychádza z úvodného zhodnotenia rizika relapsu na základe prognostických faktorov. V prvej línii liečby je podávaná kombinovaná chemoterapia (zložená z viacerých cytostatík) počas niekoľkých rokov, ktorá pozostáva z viacerých fáz:

- Indukčná liečba – cieľom je navodenie kompletnej remisie (úplné vymiznutie leukemických lymfoblastov z periférnej krvi)
- Konsolidačná liečba a udržiavacia liečba – cieľom je zníženie neskorých relapsov

Intenzita chemoterapie je prispôsobená príslušnému riziku - pacienti s vysokým rizikom dostávajú agresívnejšiu liečbu a naopak pacienti s nižším rizikom relapsu dostávajú menej intenzívne režimy. Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (Allogeneic haematopoietic stem cell transplant, Allo-SCT, nazývaná aj ako transplantácia kostnej drene) je v prvej línii liečby indikovaná iba u pacientov s vysokým rizikom zlyhania liečby – pacienti s nepriaznivým genotypom alebo s vysokou hladinou MRD (meraná na konci indukčnej a konsolidačnej liečby) [1]. V prípade Ph pozitívnej B-ALL sa k chemoterapii podľa odporúčaní americkej Národnej komplexnej onkologickej siete (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) pridáva aj liečba tyrozínkinázovým inhibítorom (TKI) [14].

Základ chemoterapie detskej ALL v Českej republike (ČR) vychádza z nemeckých BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) protokolov. Protokoly pediatrického typu sa preferujú aj u adolescentov a mladých dospelých pacientov. Vyznačujú sa vyššou intenzitou chemoterapie, použitím asparaginázy, dlhšou udržiavacou liečbou a pod [17].

### Liečba relapsov ALL:

Relaps je spôsobený zvyškovými leukemickými bunkami, ktoré prežijú prvotnú liečbu. Cieľom ďalšej liečby je dosiahnutie ďalšej kompletnej remisie s následnou možnosťou podstúpenia Allo-SCT. Navodenie remisie má oveľa nižšiu pravdepodobnosť ako pri iniciálnej liečbe. Pre prognózu pacientov s relapsom je veľmi dôležitý čas od diagnózy (skoršie relapsy majú horšiu prognózu), miesto vzniku relapsu a imunofenotyp [15].

Americká NCCN v postupoch z roku 2021 odporúča liečbu v populácii:

- Pediatrická populácia B-bunkovou ALL po prvom relapse, kde sa rozlišuje:
  - skorý alebo neskorý prvý relaps – odporúča sa zaradenie pacienta do klinického skúšania nových liečiv alebo systémová terapia (rôzne režimy chemoterapie, blinatumomab (BLI), prípadne inotuzumab ozogamicín (IO), v prípade neskorého relapsu na zváženie liečba rovnakým indukčným režimom chemoterapie
  - prvý relaps po transplantácii kostnej drene – okrem zaradenia pacienta do klinického skúšania alebo systémovej terapie je odporúčaná aj liečba tis-cel [14]
- Pediatrická populácia s ALL, ktorá je refraktérna alebo relabujúca (2 a viac relapsov) – v prípade viacnásobných relapsov alebo refraktérnej ALL NCCN odporúča preferenčne zaradiť detských pacientov do klinickej štúdie nových liečiv, ako možnosti liečby sú uvádzané chemoterapia, pri B-bunkovej ALL imunoterapia BLI, IO alebo liečba tis-cel. V prípade adekvátnej odpovede (navodenia kompletnej remisie) je odporúčaná následná transplantácia kostnej drene ako konsolidačná terapia, rola transplantácie po liečbe tis-cel nie je jasná. [14]
- Populácia adolescentov a mladých dospelých (adolescents and young adults, AYA) a dospelých pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou B bunkovou ALL – stratégia liečby je rozdelená podľa prítomnosti chromozómu Philadelphia (Ph). U Ph negatívnych pacientov sa odporúča zaradenie do klinického skúšania nových liečiv alebo liečba BLI, IO, chemoterapia alebo liečba tis-cel (pacienti pod 26 rokov s refraktérnou ALL alebo po 2 a viac relapsoch) s následným zvážením možnosti transplantácie. V prípade Ph pozitívnej B bunkovej ALL sú možnosti liečby rovnaké v kombinácii s TKI (TKI+BLI, TKI+IO, TKI+chemoterapia), v prípade liečby tis-cel je podmienkou aj zlyhanie liečby dvoma TKI [16].

Česká hemoatologická spoločnosť (ČHS) uvádza, že liečba relapsov ALL nemá stanovený štandard a je považovaná za experimentálnu. U dospelých pacientov s relapsom odporúča v prípade neskorého relapsu podanie jedného z vysokodávkových chemoterapeutických režimov, prípadne zopakovanie indukčnej chemoterapie. Základom záchranných režimov sú podľa ČHS vysoké dávky cytarabínu a/alebo metotrexátu - režimy FLAG (fludarabín, cytarabín a faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony-stimulating factor, GCSF)), FLAG-IDA (kombinácia FLAG a idarubicínu), MTX/ARAC (metotrexát/cytarabín), CLAEG (cytarabín, etopozid a kladribín), alebo režim Hyper-CVAD (kombinácia cyklofosfamidu, vinkristínu, antracyklínu a glukokortikoidov). V prípade molekulárneho relapsu (splnené kritéria kompletnej remisie, ale novo detegovaná MRD  $\geq 10^{-4}$  alebo  $\geq 0,01\%$ ) je odporúčaný BLI ako liečivo voľby pri Ph negatívnej ALL. V prípade hematologického relapsu Ph negatívnej ALL ČHS uvádza liečivá BLI a IO, kde je potrebné pred začiatkom liečby stanoviť pozitivitu antigénov CD19 a CD22 u pacienta s relapsom. CAR-T bunková terapia je odporúčaná u detí a mladých dospelých pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá (refraktérne ochorenie, relaps po transplantácii alebo 2. a neskorší relaps), u ktorých je táto liečba metódou voľby. Liečba relapsov, ktorá nevedie k Allo-HSCT, nie je považovaná za kuratívnu liečbu. Paliatívna liečba relapsov spočíva v rôznych kombináciách nízkych dávok viacerých liečiv v režimoch ako mini-hyper-CVD (cyklofosfamid, vinkristín, dakarbazín), mini-MTX/AraC (metotrexát, cytarabín), VAD (vinkristín, doxorubicín, dexametazón), POMP (6-merkaptopurín, vinkristín, metotrexát, prednizón), prípadne samotné kortikoidy alebo symptomatická liečba [17]. Odporúčania ČHS podľa jednotlivých scenárov sú uvedené v prehľadovej tabuľke nižšie.

Tabuľka 2: Odporúčania ČHS pre liečbu relapsov ALL u dospelých pacientov

Situácia	B-ALL Ph-	Ph+
Molekulárny relaps	blinatumomab klinická štúdia	dasatinib ponatinib klinická štúdia
1. hematologický relaps	IO + Allo-HSCT BLI + Allo-HSCT chemoterapia + Allo-HSCT klinická štúdia	dasatinib ± chemoterapia + Allo-HSCT posatinib ± chemoterapia + Allo-HSCT IO + Allo-HSCT klinická štúdia
<b>2. a ďalší hematologický relaps</b>	IO + Allo-HSCT BLI + Allo-HSCT chemoterapia + Allo-HSCT klinická štúdia CAR-T bunková terapia	posatinib ± chemoterapia + Allo-HSCT IO + Allo-HSCT BLI + Allo-HSCT klinická štúdia CAR-T bunková terapia
<b>Relaps po alogénnej transplantácii</b>	redukcia imunosupresie DLI	redukcia imunosupresie DLI
	IO + 2. Allo-HSCT BLI + 2. Allo-HSCT Klinická štúdia CAR-T bunková terapia	IO + 2. Allo-HSCT BLI + 2. Allo-HSCT Klinická štúdia CAR-T bunková terapia
Zlý stav pacienta	klinická štúdia paliatívna liečba	klinická štúdia paliatívna liečba

DLI – infúzia lymfocytov od darcu, Allo-HSCT – alogénna transplantácia krvotvorných buniek

Zdroj: [17]

Pediatrickí pacienti s relapsom ALL sa v ČR jednotne liečia v štúdií IntReALL, ktorá liečbu rozdeľuje na štandardné a vysoké riziko podľa toho, či ide o skorý alebo neskorý relaps, lokalizácie relapsu a odpovedi na liečbu podľa detekcie MRD. Podľa miery rizika sú pacienti indikovaní na transplantáciu krvotvorných buniek. Pre výsledok transplantácie je kľúčové dosiahnutie nízkej/negatívnej MRD pred transplantáciou. Zloženie cytostatickej liečby sa nelíši od iniciálnej liečby ALL, používajú sa však odlišné sekvencie a dávky. Skupina pacientov primárne rezistentná na chemoterapiu, alebo pacienti s vysokou hladinou MRD v priebehu chemoterapie sú indikovaní na liečbu imunoterapiou monoklonálnymi protilátkami (BLI, IO) a následnú transplantáciu pri redukcii hladiny MRD alebo k liečbe CART-T bunkovou terapiou (aj pacienti s relapsom po transplantácii). Pacienti s druhým a ďalším relapsom sú indikovaní k transplantácii, časť z nich môže byť vyliečená imunoterapiou v kombinácii s chemoterapiou [17].

### Klinická prax na Slovensku

DR uvádza, že na Slovensku sú pediatrickí pacienti liečení v troch špecializovaných centrách pre detské onkologické ochorenia. Od roku 2017 je v klinickej praxi implementované monitorovanie MRD molekulárnymi metódami pri de novo a aj pri relapse ALL na konci indukcie, konsolidácie, pred vstupom do transplantácie kostnej drene a po transplantácii kostnej drene. Pediatrickí pacienti sa v prvej a druhej línii liečia podľa tzv. BFM protokolov [15]. Transplantácie kostnej drene sú centralizované do jedného národného centra (Národný ústav deťských chorôb, NÚDCH). Indikácie na transplantácie a indikácie imunoterapie po zlyhaní liečby ALL vrátane bunkovej terapie CAR-T sú podľa DR spoločne diskutované a hodnotené podľa indikačných kritérií v rámci národnej transplantáčnej komisie [1].

Klinický odborník uviedol ako intervencie používané v klinickej praxi na liečbu ALL pri relapsoch alebo refrakterite: BLI (vhodnejší v prípade postihnutia kostnej drene) a IO s alebo bez hyperC-VAD (preferované v prípade extranodálnych postihnutí). Liečbu sprevádza podľa vyjadrenia odborníka intra-thekálna profylaxia pre vysoké riziko invázie do CNS. Pri ďalšom relapse sú tieto lieky alternované.

Záchrannú chemoterapiu (CHT) podľa odborníka predstavuje buď režim FLAG-IDA, FLAG alebo hyper C-VAD/MA (cyklofosamid, vinkristín, adriamycín, dexametazón, metotrexát, cytozín-arabinozid). V súčasnosti je podľa odborníka preferovaná cieľová liečba (BLI, IO) s alebo bez kombinácie so CHT pre jej vyššiu účinnosť s možnosťou následnej transplantácie - „bridge to transplant“.

Odborník tiež uviedol, že prvý cyklus chemoterapie je indukcia a pacient musí byť hospitalizovaný, lebo dochádza k liečbou indukovanou očakávanou ťažkej aplázií s potenciálnymi komplikáciami. V prípade ďalších cyklov pri dobrej

hemopoéze je pacient intermitentne prepúšťaný a prichádza podľa klinickej situácie. Podobný priebeh je aj pri cieľovej liečbe.

Podľa odborníka sa v druhej a ďalšej línii liečba medzi pediatrickými a mladými dospelými pacientmi neodlišuje. Uviedol, že je snahou odbornej skupiny pre leukémie zjednotiť centrá SR pre dospelých pacientov a asi posledné 2 roky je všeobecne aplikovaný nemecký protokol GMALL 7/2003 aj s MRD monitoringom. Pediatri sú podľa odborníka inkorporovaní v medzinárodnej skupine a zapojení v klinických štúdiách v rámci Európy už dlhodobo. Ako následnú liečbu po hodnotenom liečive uviedol podľa stavu paliáciu alebo aj druhú Allo-HSCT pri výbornom výkonnostnom stave.

## 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?
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 a komparátorov

#### Predmetná technológia (B0001)

##### Tisagenlecleucel (tis-cel)

Tisagenlecleucel je autológne, imunobunkové onkologické liečivo, ktoré obsahuje vlastné T-bunky pacienta, ktoré boli v laboratóriu upravené transgénom, aby vytvárali proteín nazývaný chimérický antigénový receptor (CAR). CAR sa dokáže na povrchu nádorových buniek naviazať na proteín CD19. Upravené T-bunky podané pacientovi sa majú naviazať na nádorové bunky a usmrtiť ich [18, 19].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu bunkovej infúznej disperzie tis-cel (obsahuje  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek, koncentrácia závisí od šarže) určenej na jednorazové intravenózne použitie. Koncentrácia CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek závisí od indikácie a telesnej hmotnosti pacienta, zloženie aj počet buniek sa líši medzi jednotlivými šaržami. Bunková disperzia je v etylénvinylacetátových infúzných vakoch [19].

Dávkovanie podľa SPC pre pediatrických a mladých dospelých pacientov s B-ALL:

- U pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a nižšou:  $0,2$  až  $5,0 \times 10^6$  CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti.
- U pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 50 kg:  $0,1$  až  $2,5 \times 10^8$  CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek (nezohľadňuje sa telesná hmotnosť)

##### Indikácia pacienta, príprava a podanie liečby tis-cel: [15, 21]

V tejto časti uvádzame predpokladaný priebeh na základe popisu a zdrojov poskytnutých DR. Liečba tis-cel môže prebiehať iba v akreditovaných liečebných centrách. Materské pracovisko indikuje pacienta na liečbu tis-cel, ktoré následne osloví akreditované centrum. Indikáciu každého pacienta na túto liečbu musí schváliť indikačná komisia (multidisciplinárny tím lekárov). Následne má prebiehať komunikácia so zdravotnou poisťovňou a DR, od ktorých je tiež potrebné schválenie. Dôležitá je správna indikácia pacienta na liečbu. Stav pacientovho ochorenia je potrebné dôsledne vyhodnotiť, keďže celý proces (vrátane indikácie pacienta, schvaľovania úhrady, komunikácie s DR, výroba tis-cel) môže trvať až tri mesiace. Selekcia pacientov je nutná aj z dôvodu rizika závažných nežiaducich účinkov liečby. Indikovaný pacient má mať výkonnostný stav podľa ECOG v rozmedzí 0-2, má byť bez ťažkého poškodenia funkcie srdca, pľúc, pečene alebo obličiek, bez aktívnej nekontrolovanej infekcie. Podrobné odporúčania pre indikačné a vylučovacie kritéria pre CAR-T bunkovú liečbu ako aj správne použitie CAR-T bunkovej terapie boli publikované Európskou spoločnosťou pre transplantáciu kostnej drene (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation), Spoločnou akreditačnou komisiou ISCT a EBMT (JACIE) a Európskou hematologickou spoločnosťou (European hematology association, EHA) [20].

Tabuľka 3: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby

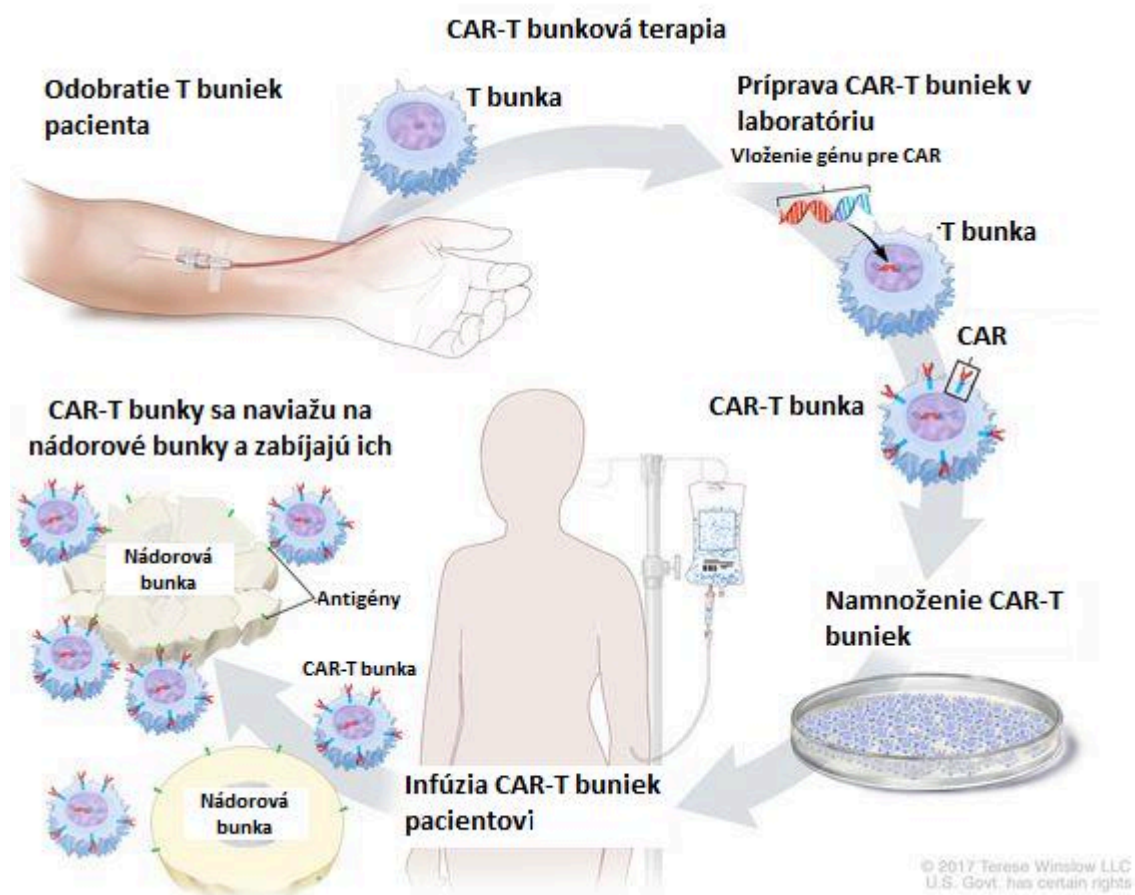
Kritériá pre liečbu	Odporúčanie	Komentár
Vekový limit	Bez vekového limitu	Rozhodnutie má byť založené na fyzickom stave pacienta, nie veku. Limitujúcim faktorom môže byť schopnosť získania dostatočného počtu buniek aferézou u malých detí a dojčiat.
Výkonnostný stav	ECOG <2, Karnofsky >60% alebo Lansky >60%	Aj keď boli pacienti s ECOG > 1 liečení mimo klinických skúšaní, bolo to asociované so signifikantne zníženým OS a PFS:
Očakávaná dĺžka života	>6-8 týždňov	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík.
Vysoká tumorová záťaž	Potrebné posúdenie prínosov a rizík	Vysoká nádorová záťaž pri B-ALL a DLBCL je rizikovým faktorom zlyhanie liečby a vyššej toxicity.
Malígne ochorenie v anamnéze	Absencia aktívneho malígneho ochorenia vyžadujúceho liečbu (okrem nemelanómového karcinómu kože alebo <i>in situ</i> karcinómu).	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík.
Alogénna transplantácia kostnej drene v anamnéze	Nie je kontraindikáciou	Nie je kontraindikáciou ak pacient nie je na imunosupresii, u ALL môže zvýšiť riziko CAR-T toxicity.
Predchádzajúce liečby zamerané na antigénový cieľ CAR-T (bišpecifické protilátky, predchádzajúce CAR-T)	Nie je kontraindikáciou, antigénovú negativitu je potrebné vylúčiť pri relapse po cielej liečbe (hlavne pri B-bunkovej ALL).	Znížená expresia CD-19 nemusí znížiť účinnosť, predchádzajúca liečba blinatumomabom môže ovplyvniť účinnosť.
Imunosupresívna liečba	Relatívna kontraindikácia	Akákoľvek systémová imunosupresívna liečba môže ovplyvniť účinnosť liečby.
Infekcie	Aktívna infekcia, virémia je kontraindikáciou. V prípade pozitívneho PCR testu na COVID-19 sa má liečba oddialiť.	Infekciu je potrebné liečiť, pacient má byť stabilný pred leukaferézou. HIV môže byť kontraindikáciou pre niektoré CAR-T terapie.
Postihnutie CNS v anamnéze	Relatívna kontraindikácia	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík. V klinických skúšaní ako exklúzne kritérium.

Zdroj: [20]

Samotná príprava tis-cel pozostáva z viacerých krokov a začína získaním pacientových T-lymfocytov leukaferézou, ktorej predchádza vyšetrenie pacienta v centre. Získané lymfocyty sú zamrazené a odosielajú sa do laboratória v USA alebo v západnej Európe. V príslušnom laboratóriu sa bunky rozmrazia a geneticky upravujú pomocou transdukcie lentivírusovým vektorom. Bunky sa namnožia (kultivácia a stimulácia cytokínmi) na cieľové množstvo a po kontrole kvality sa opäť zamrazia a odošlú do liečebného centra. V centre dochádza k rozmrazeniu lieku a podaniu pacientovi vo forme intravenózneho infúzie. Ako premedikácia na minimalizovanie prípadných akútnych reakcií na infúziu sa odporúča, aby pacienti dostali paracetamol a difenhydramín (alebo iné H1 antihistaminikum) 30-60 minút pred infúziou. Niekoľko dní pred infúziou tis-cel môže byť podávaná pacientovi tzv. lymfodeplečná terapia (najčastejšie kombinácia cyklofosfamidu s fludarabínom), ktorej cieľom je vytvorenie priaznivého prostredia pre expanziu a prežívanie CAR-T buniek. Lymfodeplečná terapia nie je nutná v prípade nízkeho východiskového počtu lymfocytov (< 0,1x10<sup>9</sup>/l) [21].

Proces od odberu buniek po ich modifikáciu a podanie pacientovi trvá v priemere 4-6 týždňov, proces schvaľovania liečby je dlhý približne 4 týždne. Na zabránenie signifikantnej progresii ochorenia počas prípravy tis-cel sa môže pacientovi podať tzv. premostovacia liečba (z angl. bridging therapy), ktorá je zvolená na individuálnej báze (v závislosti od ochorenia, predchádzajúcej liečby a stavu pacienta). V prípade stabilného ochorenia je možné premostovaciu liečbu vynechať. Niektorí pacienti s refraktérnym a rýchlo progredujúcim ochorením sú z dôvodu dlhšej prípravy lieku nevhodní na liečbu tis-cel [15].

Obrázok 1: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené)



Zdroj: [22]

## Komparátory (B0001)

### Režimy, ktoré považujeme za relevantné komparátory:

DR uvádza dvoch komparátorov pre tis-cel – blinatumomab a záchrannú chemoterapiu, ktoré NIHO akceptuje za vhodných komparátorov. Okrem toho NIHO považuje za vhodný komparátor aj inotuzumab ozogamicín.

**Blinatumomab (BLI)** je protilátka, ktorá je schopná sa naviazať na proteín CD19 na povrchu B-buniek, vrátane leukemických buniek. Viaže sa aj na proteín CD3, ktorý sa nachádza na T-bunkách. BLI teda pôsobí ako “most” medzi T- a B-bunkami a spôsobuje uvoľnenie látok z T-buniek, ktoré majú usmrtiť nádorové B-bunky [23].

Liečba je podľa SPC podávaná v cykloch (28 dní) kontinuálnej infúzie. Pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou B-prekurzorovou ALL môžu absolvovať 2 liečebné cykly. Ak je dosiahnutá úplná remisia ochorenia, môžu absolvovať až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLI. Odporúčaná denná dávka závisí od hmotnosti pacienta. Pacienti s hmotnosťou väčšou alebo rovnajúcou sa 45 kg dostávajú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg sa dávka počíta z plochy povrchu tela [24].

BLI je uvedený v odporúčaní NCCN a ČHS ako možnosť liečby B-ALL v rovnakej línii ako tis-cel. Na Slovensku je kategorizovaný vo forme prášku na prípravu infúzneho koncentráту a roztoku na prípravu infúzneho roztoku v indikácii:

- U dospelých na liečbu relapsujúcej alebo refraktérnej B-prekurzorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19 vhodných na transplantáciu
- u pediatrických pacientov vo veku 1 alebo viac rokov na liečbu B-prekurzorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19, ktorá je refraktérna alebo relapsujúca po absolvovaní aspoň dvoch predchádzajúcich liečob alebo relapsujúca po absolvovaní predchádzajúcej alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek vhodných na transplantáciu [25].



Klinický odborník uviedol BLI ako komparátora používaného na liečbu v súčasnej klinickej praxi (vhodnejšieho pri postihnutí kostnej drene).

**Záchranná (salvage) chemoterapia (CHT)**, ktorá pozostáva z rôznych režimov chemoterapie využívajúcich viaceré cytostatiká s rôznym dávkovaním. Cieľom chemoterapie je likvidácia nádorových buniek alebo zastavenie ich rastu v organizme, efekt však nie je špecifický – dochádza k poškodeniu aj iných zdravých buniek, najmä rýchlo sa deliacich. Mechanizmus účinku závisí od konkrétneho liečiva. Väčšina cytostatík je podávaná intravenózne, prípadne perorálne vo forme tabliet, liečbu je možné podávať počas hospitalizácie v nemocnici alebo ambulantne. Odborné spoločnosti uvádzajú rozličné režimy chemoterapie, liečba nie je štandardizovaná.

Podľa klinického odborníka záchrannú chemoterapiu v SK klinickej praxi predstavujú režimy FLAG-IDA, FLAG alebo hyper C-VAD, CHT môže byť kombinovaná aj s cieľovou liečbou (BLI, IO). Klinický odborník uvádza, že v indukčnej fáze chemoterapie je potrebná hospitalizácia pacienta z dôvodu liečbou indukovanej ťažkej aplázie s potencionálnymi komplikáciami. V ďalších cykloch môže byť pacient pri dobrej hemopoéze intermitentne prepustený s tým, že prichádza podľa klinickej situácie.

Z dôvodu nedostupnosti údajov o účinnosti jednotlivých režimov chemoterapie (pozri časť 4.2) a individualizovanému prístupu pri voľbe chemoterapeutického režimu u pacientov predpokladáme (po konzultácii s klinickým odborníkom) obdobnú účinnosť vyššie uvedených režimov CHT.

**Inotuzumab ozogamicín (IO)** je monoklonálna protilátka ktorá je naviazaná na malú molekulu N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu. Protilátka dokáže rozoznať a naviazať sa na CD22 proteín na povrchu nádorových B-buniek. Po naviazaní bunka prijme liek, kde začne účinkovať kalicheamicín, čo má nádorovú bunku zabiť [26]. IO sa podáva intravenóznou infúziou v 3 – 4 -týždňových cykloch, podáva sa v 3 rozdelených dávkach v 1., 8. a 15. deň cyklu. Dávka závisí od plochy tela pacienta ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a režimu dávkovania pre jednotlivý cyklus [27].

IO je odporúčaný NCCN a ČHS ako možnosť liečby u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou B-ALL. IO je na Slovensku kategorizovaný vo forme prášku na infúzny koncentrát, hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia u dospelých pacientov s R/R ALL z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek. U dospelých pacientov s R/R ALL z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek pozitívnou na Philadelphia chromozóm musela zlyhať liečba aspoň 1 inhibítorom tyrozínkinázy. Ak nedôjde k úplnej remisii po dvoch cykloch podania liečby, ďalšia liečba nie je hradená [25].

Klinický odborník uvádza IO ako komparátor používaný v súčasnej klinickej praxi, preferuje sa jeho použitie s alebo bez režimu hyperC-VAD v prípade extranodálnych postihnutí, s následnou transplantáciou, ak je to možné.

IO považujeme za vhodný komparátor pre časť populácie dospelých pacientov spĺňajúcich indikačné obmedzenie (18-25 rokov), keďže IO je odporúčaný odbornými spoločnosťami na liečbu R/R B-ALL v rovnakej línii ako tis-cel, je používaný v klinickej praxi a má v tejto indikácii relevantnú spotrebu (viac ako 20%) podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) vzhľadom na nízke počty dospelých pacientov [28, 29].

### Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- klofarabín, ktorý je uvedený v zozname liekov s úradne určenou cenou, ale podľa dát o spotrebe liekov NCZI nie je na Slovensku používaný [30, 31]. Klinický odborník nespomína klofarabín ako vhodného komparátora. DR klofarabín neuvádza ako komparátora z dôvodu minimálneho využitia v klinickej praxi, s čím NIHO súhlasí.

### 3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008)

Predpokladáme intravenózne podanie tis-cel pacientovi v rámci ústavnej starostlivosti. Nevyhnutné je podanie v kvalifikovanom akreditovanom centre s náležite vyškoleným personálom. Bunkovú disperziu je potrebné podať bezprostredne po rozmrazení. Po rozmrazení sa má disperzia uchovávať pri teplote 20-25°C a podať infúzne do 30 minút, aby sa udržala životaschopnosť buniek (vrátanie prerušenia počas infúzie). Rozmrazenie a podanie infúzie je teda potrebné časovo skoordinať. Samotné podanie tis-cel pacientovi prebieha formou intravenózne infúzie cez intravenóznou hadičku neobsahujúcu latex a bez filtra na odstránenie leukocytov [19].

Z dôvodu potencionálnych závažných nežiaducich účinkov a možných komplikácii (syndróm uvoľnenia cytokínov - CRS, neurotoxicita), ktoré môžu mať rýchly nástup je odporúčaná hospitalizácia pacienta počas prvých 14 dní (podľa odporúčaní EBMT) alebo 10 dní (podľa SPC) po podaní tis-cel [19, 20]. Po prepustení z nemocnice sa má

pacient dva týždne zdržiavať vo vzdialenosti do 60 minút od nemocnice, kde mu bola podaná liečba (alebo v blízkosti centra so stále dostupným personálom schopným rozoznať a liečiť stavy ako CRS alebo neurologické komplikácie) [1]. Pred podaním infúzie musí byť na pracovisku dostupný tocilizumab (v prípade výpadku tocilizumabu príslušné alternatívne opatrenia na liečbu CRS) pre každého pacienta na použitie v prípade výskytu CRS a vybavenie pre núdzové situácie. Tocilizumab je považovaný za základ liečby CRS pri CAR-T bunkovej terapii pre jeho schopnosť blokovať IL-6 [32]. Liečebné centrum musí mať prístup k tocilizumabu do 8 hodín [19].

Indikácia pacienta, príprava a podanie liečby sú bližšie popísané pri opise liečiv v časti 3.2.1.

Klinický odborník popísal, že liečba B-ALL prebieha v Národnom onkologickom ústave (NOÚ), odber lymfocytov má prebiehať na oddelení laboratórnej hematológie na klinike onkohematológie, podávanie CAR-T liečby na transplantáčnej jednotke oddelenia onkohematológie (OOH) I a liečba leukémií prebieha na oddelení OOH II kliniky onkohematológie.

### 3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [18]

Kymriah bol Európskou komisiou (European commission, EC) schválený na použitie v Európskej únii 22.08.2018, v súčasnosti má schválené tri indikácie podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry (European medicines agency, EMA):

- liečba pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.
- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.
- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniiach systematickej liečby.

Indikácia pre liečbu FL bola schválená EC 29.04.2022, táto indikácia nie je predmetom hodnotenia.

Kymriah má v indikácii B-ALL orphan dezináciu schválenú EC od 29. apríla 2014.

### 3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava a na Klinike detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: hematológ (HEM), onkológ (ONK).

Navrhovaná indikácia je plne v súlade s indikáciou podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku.

DR predpokladá podľa predloženého farmako-ekonomického rozboru (FER) ďalšie kritériá pre liečbu, ktoré neuvádza v indikačnom obmedzení a to :

- CD19 pozitivita nádorových buniek
- výkonnostný stav ECOG 0-2
- bez ťažkého poškodenia funkcie srdca, pľúc, pečene a obličiek
- bez nekontrolovanej aktívnej infekcie
- bez symptomatického, aktívneho postihnutia CNS

Tieto kritériá vychádzajú z inklúzných a exklúzných kritérií štúdií s tis-cel (pozri časť 4.2.2). Uvedené kritériá (okrem výkonnostného stavu) nepovažujeme za nutné uvádzať v indikačnom obmedzení z nasledovných dôvodov:

- EMA pri posudzovaní žiadosti o registráciu lieku Kymriah uviedla, že údaje poukazujú na chýbajúcu konzistentnosť medzi hladinou expresie CD19 a odpoveďou na liečbu tis-cel. Aj keď je podľa EMA pre účinnosť liečby pravdepodobne potrebná určitá minimálna hladina expresie, EMA akceptovala, že táto hladina by mohla byť pod hranicou detekcie pri metódach, ktoré sa používajú v klinickej praxi [33, str. 118].
- SPC lieku Kymriah popisuje nutnosť oddialenia podania liečby v prípade infekcie [19]
- Aktívne postihnutie CNS je relatívnou kontraindikáciou podľa odporúčaní odborných spoločností [20]. Skúsenosti u tejto skupiny pacientov sú obmedzené, potrebné je dôsledné individuálne zhodnotenie

pomeru prínosov a rizík pre pacienta. Posúdenie a selekcia pacientov na liečbu bude prebiehať v špecializovaných pracoviskách, indikáciu pacienta na liečbu by mala schvaľovať indikačná komisia (multidisciplinárny tím lekárov), čo v tomto prípade považujeme za dostatočné.

Odborné spoločnosti [20] odporúčajú výkonnostný stav pacienta podľa ECOG <2. Pacienti v klinických skúšaníach s tis-cel mali výkonnostné skóre podľa ECOG 0-2, účinnosť a bezpečnosť liečby u pacientov v horšom výkonnostnom stave nebola v týchto štúdiách stanovená. Odporúčame preto zvážiť úpravu indikačného obmedzenia na zahrnutie podmienky výkonnostného stavu.

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za balenie lieku Kymriah, intravenózne použitie, dis inf 1-3 (vak etylénavinylacetátový (EVA)) vo výške 318 616,08 € za účelom uverejnenia v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) a cenu v ústavnej starostlivosti 305 984,82 €. Cena lieku v ústavnej starostlivosti zodpovedá úradne určenej cene lieku spolu s maržou distribútora a 10% DPH, bez marže lekárne. Úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta, liek by bol poskytovaný v rámci ústavnej starostlivosti [1].

Úhrada v Anglicku a v ČR:

- V Anglicku nie je Kymriah štandardne hradený, NICE v 12/2018 vydal pozitívne odporúčanie na zaradenie Kymriah do Cancer Drug Fund s požiadavkou na zber ďalších údajov z prebiehajúcich klinických skúšaní a anglických registrov. Očakáva sa prehodnotenie výsledkov v roku 2023 [34].
- V ČR je v predmetnej indikácii Kymriah plne hradený zo zdravotného poistenia a je poskytovaný v rámci ústavnej starostlivosti, maximálna cena výrobcu v ČR je 290 517,39 EUR [35].

### 3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá účinnosť tis-cel v liečbe B-ALL hlavne na základe výsledkov jednoramenných klinických štúdií a výsledkov pozorovania v reálnej klinickej praxi (Real-World evidence, RWE). Liečba podľa DR predstavuje novú inovatívnu liečebnú možnosť u detí a mladých dospelých s relabujúcim alebo refraktérnym ochorením, ktorá pacientom dáva šancu na dosiahnutie trvalej remisie a teda na možné vyliečenie. DR popisuje prínos v ukazovateľoch OS, ORR, DOR, EFS, RFS a i. (ukazovatele sú bližšie popísané v časti 4.2.1).

Klinický odborník považuje za relevantné klinické ukazovatele odpoveď na liečbu – v prípade akútnej leukémie komplementú hematologickú remisiu (CR). Uvádza aj ostatné parametre ako trvanie remisie (DOR), prežívanie bez relapsu (PFS/RFS), prežívanie bez udalosti (EFS), celkové prežívanie (OS) a kvalita života.

U dospelých s R/R ALL popisuje klinický odborník pri použití štandardnej záchranej chemoterapie mieru remisie 18 až 45%, ale jej trvanie je zvyčajne veľmi krátke. Druhú CR dosiahne len 44-45% pacientov. Medián celkového prežitia pacientov s R/R ALL sa pohybuje v rozmedzí od 2 do 6 mesiacov a miera prežitia 3 až 5 rokov je nižšia ako 10%. Podľa odborníka by aj hypotetické zlepšenie miery CR na 60% a 5 ročného OS na 30% predstavovalo významný prínos pre pacientov. V algoritme ALL zase predĺženie PFS alebo EFS znamená pre pacienta možnosť podstúpiť napr. alogénnu transplantáciu, ak iniciálne nebol transplantovaný. Výsledky tis-cel z klinických štúdií považuje odborník za klinicky veľmi významné vzhľadom na výsledky súčasnej terapie. Liek podľa odborníka predstavuje salvage prístup s možnosťou dosiahnutia dlhodobej remisie.

## 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 frekvencie 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

Klinické štúdie ELIANA, ENSIGN a B2101J preukázali účinnosť tis-cel v indukovaní remisie a celkovom prežívaní u pacientov s B-ALL. Po 5 rokoch po liečbe prežilo 55% pacientov liečených tis-cel v štúdií ELIANA. Výsledky z týchto štúdií v ukazovateľoch mortality a morbiditu považujeme za klinicky významné, vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s relapsom alebo refraktérnym ochorením B-ALL. **Všetky tri štúdie sú však jednoramenné, neexistujú preto klinické dôkazy priamo porovnávajúce tis-cel voči akejkolvek liečbe.** Keďže priame komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné, prínos tis-cel v porovnaní s relevantnými komparátormi nie je možné spoľahlivo určiť a je spojený s neistotou.

DR predložil na porovnanie účinnosti a bezpečnosti tis-cel nepriame porovnanie typu MAIC voči komparátorom CHT a BLI. **Tis-cel na základe MAIC porovnania vykazuje štatisticky významné zlepšenie OS voči komparátorom CHT (OS HR=0,162) a BLI (OS HR=0,341).** Miera 24-mesačného prežívania bola pri výsledkoch MAIC pre tis-cel [redacted] v porovnaní s BLI [redacted] a [redacted] pre tis-cel v porovnaní s CHT [redacted]. **Tis-cel dosiahol na základe MAIC výrazne vyššiu mieru remisie oproti komparátorom (ORR OR=[redacted] pre tis-cel vs BLI a ORR OR=[redacted] pre tis-cel vs CHT), výsledky sú štatisticky významné. V ukazovateli RFS MAIC poukazuje na vyšší prínos tis-cel voči BLI so štatistickou signifikanciou (RFS HR=[redacted]).** Z hľadiska bezpečnosti bolo porovnanie uskutočnené iba voči BLI, **tis-cel na základe MAIC vykazoval voči BLI vyššiu mieru závažných nežiaducich udalostí** ako je syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) a nižšiu mieru udalostí ako neutropénia, anémia a trombocytopenia. **Výsledky MAIC sú spojené s vysokou mierou neistoty** vzhľadom na rozdiely v dizajne a populáciách porovnávaných štúdií, ktoré nebolo v rámci MAIC možné upraviť a na základe limitovane popísaných údajov v zdrojových publikáciách vstupujúcich do MAIC.

Kvalita života pacientov v štúdií ELIANA bola po liečbe v 3, 6, 9 a 12 mesiaci lepšia ako pred podaním liečby, tieto výsledky sú však spojené s neistotou. **Liečba tis-cel je na základe výsledkov štúdie ELIANA spojená s vysokou mierou nežiaducich účinkov, dôležité je hlavne rozpoznanie, zvládnutie a liečba nežiaducich účinkov ako syndróm uvoľňovania cytokínov a neurologické udalosti, ktoré môžu byť život ohrozujúce a vyžadovať prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti.** Z dlhodobého hľadiska boli v období viac ako jeden rok po infúzii reportované hlavne závažné infekcie a cytopénie.

DR nepredložil porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti tis-cel voči IO, čo zdôvodňuje príliš veľkou odlišnosťou medzi populáciami v registračných štúdiách s tis-cel a IO, pre ktorú podľa DR nie je možné vykonať nepriame porovnanie. Prínos tis-cel voči IO teda nebol preukázaný.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

#### Mortalita

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

#### Morbidity

**ORR** (z angl. Overall Remission Rate) je celková miera remisie, definovaná ako percento pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou – kompletnou remisiou (Complete remission, CR) alebo kompletnou remisiou s neúplnou obnovou krvotvorby (Complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) zaznamenané od infúzie tis-cel po začiatok ďalšej protinádorovej terapie

**DOR** (z angl. duration of remission) je trvanie remisie, definované ako čas od dosiahnutia CR alebo CRi do relapsu ochorenia alebo úmrtia z dôvodu ALL.

**RFS** (z angl. relapse free survival) je prežívanie bez relapsu, definované ako čas od dosiahnutia CR alebo CRi do relapsu alebo smrti z akejkoľvek príčiny počas CRi alebo CRi.

**EFS** (z angl. event free survival) je prežívanie pacientov bez udalosti definované ako čas od infúzie tis-cel po zlyhanie liečby, relapsu alebo smrti, podľa toho, čo nastane skôr.

#### Kvalita života

Kvalita života meraná cez dotazník PedsQL a EQ-5D (VAS).

**PedsQL** (Pediatric Quality of Life Inventory) je dotazník pre deti a mladých ľudí, ktorý pozostáva z 23 otázok v 4 doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, sociálneho a školského zdravia a fungovania. Otázky sú hodnotené na stupnici od 0-4 bodov (4=najhoršie), ktoré sú následne premenené na stupnicu 0 – 100 (4=0), na ktorej vyššie skóre znamená lepšiu kvalitu života.

**EQ-5D (VAS – visual analogue scale)** dotazník zaznamenáva zdravie z pohľadu pacienta na vertikálnej vizuálnej škále, kde sú koncové body označené ako „najlepšie zdravie, ktoré si viete predstaviť“ a „najhoršie zdravie, ktoré si viete predstaviť“. Pacient podľa svojho uváženia na škále označí bod, ktorý predstavuje jeho zdravie v danom čase.

### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie u detských a mladých dospelých pacientov s R/R B-ALL, ktorým bol podávaný tis-cel. Komparátorom mohol byť v súlade s PICO IO, BLI alebo CHT. Identifikované boli 3 jednoramenné štúdie s tis-cel (Tabuľka 4), pivočná štúdia ELIANA a podporné štúdie ENSIGN a B2101J. Štúdie priamo porovnávajúce tis-cel s relevantnými komparátormi neboli nájdené. DR žiadosť o kategorizáciu založil práve na výsledkoch jednoramenných štúdií uvedených v tabuľke nižšie, hlavne na štúdiu ELIANA.

Pre porovnanie tis-cel voči komparátorom BLI a CHT nebolo identifikované relevantné priame porovnanie v klinických štúdiách. DR v žiadosti porovnáva účinnosť komparátorov BLI a CHT voči tis-cel v ukazovateli OS pomocou hodnoty Hazard ratio (HR), ktorá vychádza z MAIC porovnania (z angl. matching-adjusted indirect comparison, nepriame porovnanie upravené párovaním). DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 predložil cez neverejnú zónu kategorizačného portálu predmetné MAIC porovnanie.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov (nábor/liečeni)	Ukončenie*
NCT02435849	ELIANA	tis-cel	-	97/79	21.01.2020
NCT02228096	ENSIGN	tis-cel	-	75/64	29.05.2018
NCT01626495	B2101J	tis-cel	-	73/62	07.05.2018

\*konečný dátum zberu údajov pre meranie primárneho ukazovateľa

Zdroj: [36, 37, 38]

## Popis klinických štúdií [1, 36, 37, 39]

### Základná charakteristika štúdií:

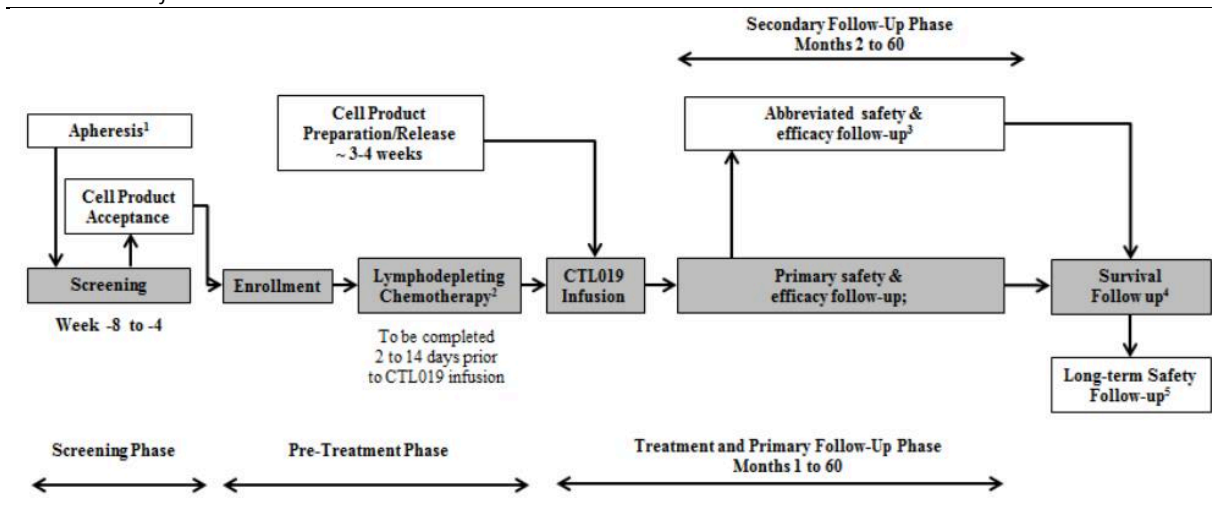
Pivotná registračná štúdia **ELIANA** je nerandomizovaná, jednoramenná, nezaslepená, medzinárodná, multicentrická klinická štúdia fázy II zameraná na účinnosť a bezpečnosť liečby tis-cel u detských a mladých dospelých pacientov s R/R B-ALL. V jedinom ramene bola jednorazovo podaná infúzia tis-cel, u pacientov s telesnou hmotnosťou  $\leq 50$  kg obsahovala  $0,2 - 5,0 \times 10^6$  CAR-T buniek/kg hmotnosti a u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 50 kg  $0,1 - 2,5 \times 10^8$  CAR-T buniek. Do štúdie bolo zaradených 97 pacientov, z čoho 79 (81%) pacientom bola podaná infúzia tis-cel. Najnovšie výsledky zo štúdie sú k dispozícii z mediánovej dĺžky sledovania 5,5 roka s posledným termínom zberu údajov 09/2021. 64 pacientov bolo sledovaných viac ako 5 rokov. Primárnym ukazovateľom bola celková miera remisie (ORR) hodnotená nezávislou komisiou dosiahnutá do 3 mesiacov od infúzie tis-cel. Dizajn štúdie ELIANA je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Podporná štúdia **ENSIGN** je nerandomizovaná, jednoramenná, nezaslepená, multicentrická štúdia fázy II realizovaná v USA zameraná na účinnosť a bezpečnosť liečby tis-cel u detských a mladých dospelých pacientov s R/R B-ALL. Podanie a dávkovanie bolo rovnaké ako v štúdií ELIANA (popísané vyššie). Do štúdie bolo zaradených 75 pacientov, 64 pacientom bola podaná infúzia tis-cel. Konečný termín zberu údajov (pre všetky ukazovatele) bol 05/2019. Primárnym ukazovateľom bola ORR hodnotená nezávislou komisiou dosiahnutá do 6 mesiacov od infúzie tis-cel (rozdiel v dizajne oproti štúdií ELIANA).

Podporná štúdia **B2101J** je nerandomizovaná, jednoramenná, nezaslepená štúdia fázy I/IIa realizovaná v jednom centre v USA zameraná primárne na vyhodnotenie bezpečnosti liečby tis-cel u detských a mladých dospelých pacientov s CD19 pozitívnou leukémiou alebo lymfómom. Dávkovanie tis-cel bolo postupné, celková dávka bola  $1,5 \times 10^7$  až  $5 \times 10^9$  ( $0,3 \times 10^6$  to  $1,0 \times 10^8$ /kg) CAR-T buniek. Do štúdie bolo zaradených 73 pacientov, 62 pacientom bola podaná infúzia tis-cel. Konečný termín zberu údajov bol 05/2018. Primárnym ukazovateľom bola bezpečnosť a uskutočniteľnosť podania tis-cel (počet pacientov s nežiaducimi účinkami súvisiacimi s liečbou do 24 týždňov). Účinnosť bola v tejto štúdií sledovaná ako sekundárny ukazovateľ ORR (počet pacientov s CR alebo CRI) do 4 týždňov od podania liečby.

Štúdie ELIANA a ENSIGN sú sponzorované spoločnosťou Novartis, sponzorom štúdie B2101J je Pensylvánska univerzita (University of Pennsylvania).

Obrázok 2: Dizajn štúdie ELIANA



Zdroj: [1]

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdií ELIANA a ENSIGN boli zaradení pacienti starší ako 3 roky v čase skríningu a mladší ako 21 rokov v čase diagnózy s B-ALL:

- v druhom alebo neskoršom relapse,
- v relapse po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (Allo-HSCT),
- boli primárne refraktérni (bez CR po 2 cykloch CHT) alebo chemorefraktérni (bez CR po 1 cykle CHT pri relabujúcej leukémii),

- u pacientov s Ph pozitívnou ALL zlyhala liečba 2 líniami TKI, takúto liečbu netolerujú alebo je u ich kontraindikovaná,
- neboli vhodní na Allo-HSCT.

Pacienti museli mať viac ako 5% lymfoblastov v kostnej dreni v čase skríningu. U relabujúcich pacientov bolo potrebné potvrdenie CD19 nádorovej expresie v kostnej dreni alebo krvi prietokovou cytometriou. Pacienti museli mať dostatočnú orgánovú funkciu, očakávané prežívanie nad 12 týždňov a vhodný výkonnostný stav (ECOG 0-2).

Zo štúdií boli vyradení pacienti, ktorí:

- mali izolovaný extramedulárny (mimodreňový) relaps ochorenia,
- dostali v minulosti anti-CD19 terapiu alebo génovú terapiu,
- mali aktívnu alebo latentnú hepatitídu B alebo C alebo akúkoľvek nekontrolovanú infekciu,
- mali aktívne malígne ochorenie CNS,
- mali prítomnosť akútnej alebo extenzívnej reakcie štepu voči hostiteľovi stupňa 2 až 4.

Do štúdie B2101J boli zaradení pacienti s CD19+ leukémiou alebo lymfómom bez iných možností liečby (vrátane transplantácie) vo veku 1 až 24 rokov, u ktorých bolo očakávané prežitie viac ako 12 týždňov. Pacienti s postihnutím CNS boli zaradení, ak CNS ochorenie odpovedalo na terapiu. Zo štúdie boli vylúčené gravidné a dojčiacie pacientky a pacienti na súbežnej systémovej liečbe kortikoidmi v čase infúzie alebo leukaferézy. Nezaradení boli aj pacienti s aktívnou infekciou, akútnou alebo chronickou reakciou štepu voči hostiteľovi vyžadujúcou systémovú terapiu a pacienti po predchádzajúcej liečbe génovou terapiou.

#### **Opis populácie zo štúdií: [39, 40]**

Priemerný vek v štúdiách bol 11-12 rokov, zastúpenie žien bolo 43-53%. Pacienti v štúdiách ELIANA a ENSIGN mali mediánovo 3 predchádzajúce terapie, v štúdií ELIANA 61% a v štúdií ENSIGN 45% pacientov podstúpilo predchádzajúcu Allo-HSCT. Pacientske charakteristiky pre štúdiu B2101J nie sú verejne dostupné.

#### **MAIC porovnanie [1]**

DR predložil MAIC porovnanie, na základe ktorého porovnáva účinnosť tis-cel s komparátormi BLI a CHT. MAIC pripravila pre DR spoločnosť Evidera v roku 2020. Predložené MAIC porovnáva spojenú (z angl. pooled) populáciu zo štúdií s tis-cel (ELIANA, ENSIGN a B2101J), pre ktorú sú dostupné pacientske dáta s populáciami zo štúdií komparátorov (BLI, CHT), pre ktoré sú dostupné iba sumárne údaje. Zo štúdie B2101J boli zahrnutí do analýzy iba pacienti bez CNS3 ochorenia (CNS3 = pacienti s prítomnosťou bielych krviniek a lymfoblastov v cerebrospinálnom moku). Použité boli pacientske dáta zo štúdií s tis-cel z ukončenia zberu údajov (data cutoff) 07/2019 pre štúdiu ELIANA, 05/2019 pre štúdiu ENSIGN a 05/2018 pre štúdiu B2101J. MAIC využíva štatistické váhenie individuálnych patientskych dát tis-cel na vyváženie odlišných patientskych charakteristík v populáciách komparátorov. MAIC nedokázal upraviť všetky pacientske charakteristiky z dôvodu limitovanej vzorky pacientov – úprava charakteristík má za následok zmenšenie vzorky pacientov, čím sa znižuje spoľahlivosť výsledkov. Analýza nasleduje postup podľa publikácie od Signorovitch et al. (2010) [41].

#### **Porovnanie tis-cel voči BLI**

Sumárne údaje pre BLI vychádzajú z publikácie von Stackelberg et al. (2016) [42], ktorá popisuje výsledky jednoramennej, multicentrickej štúdie fázy I/II (MT103-205), kde bol BLI podávaný pediatrickým pacientom s R/R B-ALL. Pacienti, ktorí dosiahli remisiu do 2 cyklov mohli následne dostať dodatočné 3 cykly liečby, prípadne následne dostali konsolidačnú chemoterapiu alebo transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek. Štúdie s tis-cel a štúdia BLI majú vo všeobecnosti podobné pacientske populácie. Autormi boli identifikované rozdiely v dizajne porovnávaných štúdií a rozdiely v populáciách, ktoré nebolo v MAIC možné upraviť a limitujú túto analýzu. Medzi hlavné limitácie patrí:

- pacienti v tis-cel štúdiách boli starší (do 25 rokov, medián 11 rokov) ako pacienti v štúdií s BLI (menej ako 18 rokov, medián 8 rokov),
- z dôvodu rozdielov v reportovaní nebolo možné upraviť porovnanie patientskych populácií o refraktérny status pacientov,
- pacienti v štúdií s BLI museli mať vyšší počet lymfoblastov (>25%)v čase náboru ako pacienti v štúdiách s tis-cel (5% alebo bez tejto požiadavky).

Pacientske charakteristiky upravené v základnej analýze boli počet predchádzajúcich relapsov a počet predchádzajúcich Allo-HSCT. V analýze senzitivity boli navyše pacientske populácie upravené o čas od posledného relapsu a počet lymfoblastov. MAIC porovnáva výsledky tis-cel voči BLI v ukazovateľoch OS, RFS a ORR.

### Porovnanie tis-cel voči CHT

Sumárne údaje pre CHT sú prevzané z publikácie von Stackelberg et al. (2011) [43]. Ide o retrospektívnu analýzu pediatrických pacientov s B-ALL, ktorí po prvom relapse dostali ALL-REZ BFM režim. Pacienti, ktorí neodpovedali na túto liečbu následne dostávali buď antileukemickú terapiu, paliatívnu starostlivosť alebo záchrannú chemoterapiu. Časť pacientov, ktorá dostávala záchrannú chemoterapiu je porovnávanou populáciou v analýze. Režimy záchrannej chemoterapie použité v štúdiách boli heterogénne, individualizované na pacienta a nie sú konkrétne uvádzané v publikácii. Publikácia poskytuje limitované množstvo informácií o dizajne štúdie. Ako hlavné autormi identifikované rozdiely v dizajne a populácií medzi štúdiami limitujúce túto analýzu sú uvádzané:

- pacienti v štúdiách s CHT dostávali 3 líniu záchrannej chemoterapie po tom čo neodpovedali na predchádzajúcu liečbu. Značná časť pacientov v štúdiách s tis-cel dostávalo liečbu tis-cel vo štvrtej alebo neskoršej línii (iba 31% pacientov malo presne dve predchádzajúce terapie v tis-cel štúdiách),
- pacienti v tis-cel štúdiách boli starší (do 25 rokov, medián 11 rokov) ako pacienti v štúdiách s BLI (do 18 rokov, medián 8 rokov),
- pacienti v štúdiách s CHT mohli mať aj iný ako B-bunkový typ ALL (33% iný typ, 6% neznámy typ), všetci pacienti v štúdiách s tis-cel mali B-bunkový typ ALL.

Pomocou MAIC bol upravený iba počet predchádzajúcich línií liečby. Úprava populácií na presne dve predchádzajúce línie liečby by podľa autorov analýzy mala za následok vynechanie 69% patientskej vzorky tis-cel a menej istým komparatívnym výsledkom (širokým intervalom spoľahlivosti). Z tohto dôvodu zachovania dostatočnej vzorky pacientov bola pre porovnanie použitá populácia tis-cel pacientov s dvoma alebo viacerými predchádzajúcimi líniami liečby (vynechaní boli pacienti s 1 predchádzajúcou líniou liečby). Tento prístup je autormi považovaný za konzervatívny, keďže pacienti s viacerými líniami liečby majú horšiu prognózu. Porovnanie voči CHT bolo možné uskutočniť v ukazovateľoch OS a ORR.

### Porovnanie tis-cel voči IO

Porovnanie voči komparátoru IO nebolo súčasťou predloženej MAIC analýzy, DR v odpovedi na výzvu č. 1 popisuje významné rozdiely v demografickom zložení populácií v registračných štúdiách s IO [44] a tis-cel (vek, podiel Allo-HSCT, počet liečebných línií), pre ktoré nie je možné uskutočniť príslušné porovnanie ani nepriamymi metódami ako je MAIC. Zdôvodnenie náročnosti vykonania nepriameho porovnania DR považujeme za relevantné. Napriek tomu má NIHO za to, že je možné potrebné nepriame porovnanie vytvoriť s primeranou mierou neistoty plynúcou z jeho metodologickej náročnosti. Účinnosť tis-cel voči IO ostáva nepreukázaná.

## 4.2.3. Výsledky

### Mortalita (D0001) [1, 19, 37, 39]

#### Výsledky klinických štúdií s tis-cel

V tabuľke nižšie (Tabuľka 5) reportujeme najnovšie dostupné výsledky v ukazovateli celkové prežívanie (OS) podľa jednotlivých štúdií pre populáciu pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel. V pivotnej štúdií ELIANA nebol pri mediáne sledovania 5,5 rokov dosiahnutý medián OS, 5-ročné OS predstavovalo 55% pacientov (95% CI 43-66). V podpornej štúdií ENSIGN bol medián OS určený na 29,9 mesiacov (65% CI 15,1-42,4), miera prežívania pri 24 mesiacoch bola na úrovni 54,7% (39,8-67,4). Údaje zo štúdie B2101J nie sú ohľadom OS verejne dostupné a DR ich v žiadosti neuvádza.

Tabuľka 5: Výsledky klinických štúdií s tis-cel v ukazovateli mortality.

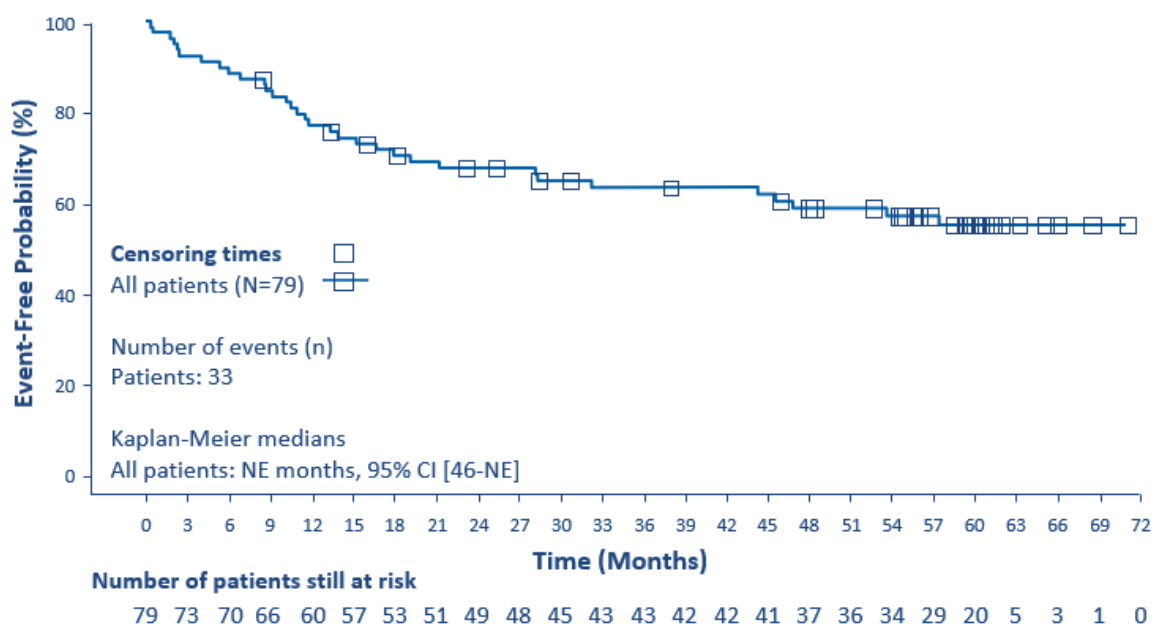
Štúdia	ELIANA (n=79)	ENSIGN (n=64)	B2101J (n=62)
Čas analýzy*	5,5 roka	31,7 mesiaca	Nedostupné
Medián OS; (CI)	nedosiahnutý	29,9 mesiaca (15,1-42,4)	Nedostupné
miera prežívania (CI)	55% (43-66) po 5 rokoch	54,7%(39,8-67,4) po 24 mesiacoch	Nedostupné

\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián času od infúzie po ukončenie zberu údajov

Zdroj: [19, 39]



Obrázok 3: Celkové prežívanie u pacientov po podaní infúzie tis-cel v štúdiu ELIANA (medián sledovania 5,5 roka)



Zdroj: [1]

### Výsledky tis-cel voči BLI a CHT - MAIC porovnanie [1]

Prínos tis-cel v porovnaní s komparátormi pre ukazovateľ OS DR uvádza cez hodnoty HR na základe MAIC porovnaní. Tis-cel na základe MAIC vykazuje pri použití spojených (pooled) údajov v základnom scenári štatisticky významné zlepšenie OS voči obom komparátorm: konkrétne tis-cel voči BLI dosiahol OS HR = 0,341 [redacted], tis-cel vs CHT dosahoval OS HR = 0,162 [redacted]. Miera 24-mesačného prežívania bola pri výsledkoch MAIC pre tis-cel [redacted] v porovnaní s BLI [redacted] a [redacted] pre tis-cel v porovnaní [redacted], pri použití spojených údajov štúdií tis-cel. Podrobnejšie výsledky reportujeme podľa MAIC v tabuľke nižšie (Tabuľka 6):

Tabuľka 6: Výsledky MAIC porovnaní v ukazovateli OS

Scenár	OS HR (95% CI)	p-hodnota
tis-cel (ELIANA+ENSIGN+B2101J) vs BLI (von Stackelberg, 2016), základný scenár	0,341 [redacted]	[redacted]
tis-cel (ELIANA+ENSIGN+B2101J) vs BLI (von Stackelberg, 2016), analýza senzitivity	[redacted]	[redacted]
tis-cel (ELIANA+ENSIGN+B2101J) vs CHT (von Stackelberg, 2011)	0,162 [redacted]	[redacted]

Zdroj: [1]

### Morbidity (D0005, D0006, D0011) [36, 39, 45]

#### Výsledky klinických štúdií s tis-cel

V štúdiách ELIANA A ENSIGN bol ako primárny ukazovateľ sledovaný ORR, tis-cel dosahoval vysokú mieru remisie 82% do troch mesiacov od podania v štúdiu ELIANA a 70,3% do 6 mesiacov od podania v štúdiu ENSIGN, pri použití najnovších dostupných údajov. V štúdiu ELIANA bola u pacientov v remisii 5-ročná miera prežívania bez relapsu na úrovni 49% (Obrázok 6). 5-ročná miera EFS bola u všetkých pacientov 42%. Podrobnosti o výsledkoch jednotlivých štúdií v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel, sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Výsledky klinických štúdií s tis-cel v ukazovateľoch morbidity

Štúdia	ELIANA (n=79)	ENSIGN (n=64)	B2101J (n=62)
Čas analýzy*	5,5 roka	31,7 mesiaca	Nereportované
Počet pacientov s ORR (%; 95% CI)	65 (82%, 72-90)	45 (70,3%, 52,9-82,4)	54 (87,1%)
CR	49 (62%)	38 (59,4%)	16 (25,8%)
CRi	16 (20%)	7 (10,9%)	38 (61,3%)
Medián DOR/RFS	Nedosiahnutý	Nedosiahnutý	-
Miera RFS (%)	49% (95% CI, 34-62) po 5 rokoch**	62,8% (95% CI, 43,9-76,9) po 24 mesiacoch	-
Medián EFS (95% CI)	23,7 mesiaca (9,2 – nedosiahnuté)***	15,6 mesiaca (6,4- nedosiahnuté)	-
Miera EFS (%)	42% (95%CI, 29-54) po 5 rokoch	47,8% (95% CI, 33,0-61,1) po 24 mesiacoch	-

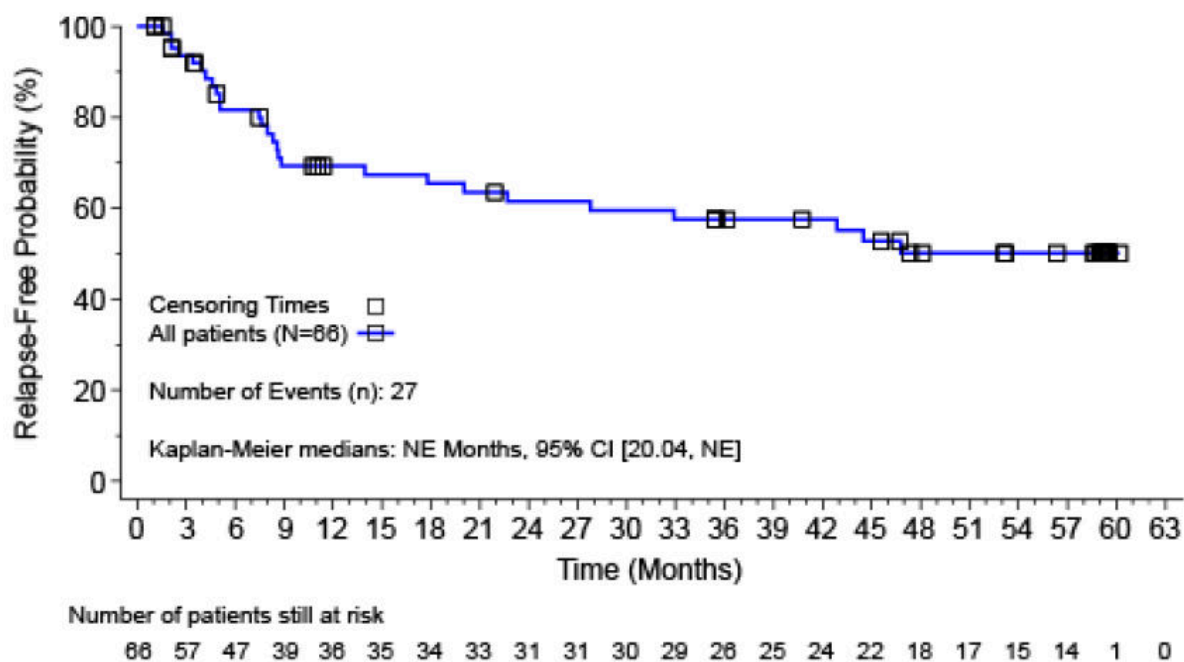
\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián času od infúzie po ukončenie zberu údajov

\*\* v skupine pacientov, ktorí dosiahli remisiu do 3 mesiacov (n=66)

\*\*\*predchádzajúca analýza s mediánom sledovania 38,8 mesiaca

Zdroj: [36, 39, 45]

Obrazok 4: Prežívanie bez relapsu u pacientov, ktorí dosiahli remisiu po podaní infúzie tis-cel v štúdiu ELIANA (medián sledovania 5,5 roka)



Zdroj: [1]

## Výsledky tis-cel voči BLI a CHT – MAIC porovnanie [1]

Komparatívna účinnosť je v klinickom ukazovateli RFS vyjadrená cez hodnotu HR, v ukazovateli ORR cez hodnotu pomeru šancí (Odds ratio, OR). MAIC reportuje v ukazovateli RFS porovnanie tis-cel iba voči BLI, v prípade ORR je dostupné porovnanie s oboma komparátormi. Tis-cel dosiahol na základe MAIC pri použití spojených (pooled) údajov štatisticky významné zlepšenie RFS voči BLI, v základnom scenári bolo RFS HR = [redacted] a v analýze senzitivity dosahovalo HR = [redacted]. Tis-cel vykazoval v porovnaní s komparátormi výrazne vyššiu mieru remisie, výsledky sú štatisticky signifikantné pri použití 95% CI. Podrobné výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Výsledky MAIC porovnania v ukazovateľoch morbidít

Scenár	RFS HR (95% CI)	ORR OR (95% CI)	p-hodnota
tis-cel (ELIANA+ENSIGN+B2101J) vs BLI (von Stackelberg, 2016), základný scenár	████████	████████	██
tis-cel (ELIANA+ENSIGN+B2101J) vs BLI (von Stackelberg, 2016), analýza senzitivity	████████	████████	██
tis-cel (ELIANA+ENSIGN+B2101J) vs CHT (von Stackelberg, 2011)	-	████████	██

Zdroj: [1]

## Kvalita života (D0012, D0013) [19, 46]

Kvalita života bola meraná dotazníkmi PedsQL a EQ-5D v štúdiu ELIANA, pacienti vyplnili dotazníky na začiatku štúdie, 28 deň a po 3, 6, 9 a 12 mesiacov po liečbe. 58 pacientov vo veku 8-23 rokov boli zahrnutí do analýzy kvality života. Pred podaním liečby vyplnili dotazníky 86% (PedsQL) a 83% (EQ-5D VAS) pacientov. Pozorovaná bola v priemere zmena sumárneho PedsQL zo základného skóre (začiatok štúdie) o 13, 1 bodov v treťom mesiaci, 15,4 v šiestom mesiaci a 25 v 12 mesiaci po podaní liečby. Priemerná zmena v EQ-5D VAS skóre bola 16 bodov v treťom mesiaci, 15,3 v šiestom mesiaci a 21,7 v 12 mesiaci.

### Porovnanie tis-cel voči komparátorom

DR nepredložil porovnanie tis-cel voči komparátorom v ukazovateľoch kvality života. DR vo farmako-ekonomickom modeli predpokladá rovnakú kvalitu života pacientov pre tis-cel a komparátorov, t. j. kvalita života v modeli závisí od zdravotného stavu.

## 4.3. Bezpečnosť

### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť tis-cel bola hodnotená na základe klinickej štúdie ELIANA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2, použité boli bezpečnostné výsledky z mediánu sledovania 13,1 mesiaca a výsledky z dlhodobého sledovania (medián sledovania 5,5 roka). Komparatívna bezpečnosť tis-cel voči BLI bola hodnotená na základe MAIC porovnania predloženého DR. MAIC porovnanie bezpečnostných výsledkov tis-cel a CHT nebolo predložené.

### MAIC porovnanie [1]

DR predložená MAIC analýza (Evidera, 2020) obsahuje aj porovnanie bezpečnosti tis-cel s BLI. Ako zdroje dát boli použité spojené údaje zo štúdií s tis-cel (ELIANA+ENSIGN, bližšie popísané v časti 4.2.2) a pre BLI hodnotenie nemeckého Spolkového spoločného výboru (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA) [47], v rámci ktorého bola analyzovaná registračná štúdia BLI (MT103-205) s rovnakým dátumom ukončenia zberu údajov (data-cut 05/2016) ako v publikácii von Stackelberg et al. (2016) [42]. V G-BA hodnotení boli nežiaduce udalosti hodnotené do 30 dní po poslednej dávke alebo do podstúpenia transplantácie alebo ďalšej liečby. Pacienti mohli podstúpiť 1-5 cyklov liečby (1 cyklus je 42 dní), maximálna dĺžka sledovania nežiaducich udalostí bola 8 mesiacov (5x42 dní + 30 dní po poslednej dávke). Maximálny 8-mesačný čas sledovania nežiaducich udalostí bol aplikovaný na tis-cel za účelom uskutočnenia porovnania. Podľa autorov ide o konzervatívny prístup, keďže priemerný počet cyklov BLI bol 1,5, čo by predstavovalo kratší čas sledovania nežiaducich udalostí okolo troch mesiacov. G-BA reportuje pre štúdiu BLI iba nežiaduce udalosti vo všeobecnosti, bez súvislosti so skúmanou liečbou. V porovnaní tis-cel a BLI boli teda zahrnuté nežiaduce udalosti z predmetných štúdií bez toho, či mali súvislosť s intervenciou alebo nie. MAIC využíva štatistické váhenie základných patientskych charakteristík tis-cel na úrovni patientskych dát na vyváženú odlišných publikovaných patientskych charakteristík v populácii BLI.

### 4.3.3. Výsledky

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

#### Výsledky klinických štúdií s tis-cel [1, 39, 48]

Výsledky bezpečnosti tis-cel uvádzame hlavne z priebežnej analýzy štúdie ELIANA pri mediáne sledovania 13,1 mesiaca, kedy bola infúzia tis-cel podaná 75 pacientom. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou boli hlásené u 95% pacientov, z čoho nežiaduce udalosti stupňa alebo 4 boli hlásené u 73% pacientov. Do 8 týždňov od podania infúzie malo 69% pacientov nežiaducu udalosť stupňa 3 alebo 4 súvisiacu s liečbou tis-cel, do 1 roka od infúzie sa tento počet znížil na 17%. K najčastejšie hláseným nehematologickým nežiaducim udalostiam akéhokoľvek stupňa patril syndróm uvoľňovania cytokínov (77%), pyrexia (44%), znížená chuť do jedla (39%), febrilná neutropénia (36%) a bolesť hlavy (36%).

Medzi nežiaduce udalosti osobitného záujmu (z angl. Adverse Events of Special Interest, AESI) patril syndróm uvoľňovania cytokínov (Cytokine release syndrome, CRS), cytopénie, ktoré nevymizli do 28 dní po infúzii, infekcie, neurologické udalosti a syndróm z rozpadu nádoru, pričom 89% pacientov malo AESI do 8 týždňov od podania infúzie (viď. Obrázok 5). Čas do výskytu CRS bol mediánovo 3 dni a medián trvania CRS bol 8 dní. 47% pacientov vyžadovalo prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS) kvôli liečbe CRS, pričom medián zotrvania na JIS bol 7 dní. 25% pacientov bolo liečených vysokými dávkami vazopresorických liekov, 44% vyžadovalo mechanickú ventiláciu, 9% podstúpilo dialýzu a 37% pacientov bol podávaný tocilizumab. Neurologické udalosti, najčastejšie encefalopatia, zmätenosť alebo delírium boli pozorované prevažne do 8 týždňov po infúzii a boli prechodné. V 13% sa jednalo o nežiaduce neurologické udalosti stupňa 3.

V čase po podaní lieku bolo hlásených 19 úmrtí. V priebehu 30 dní po podaní infúzie zomrel 1 pacient na následky mozgového krvácania v dôsledku koagulopatie a syndrómu uvoľňovania cytokínov a tiež 1 pacient v dôsledku progresie samotného ochorenia. Viac ako 30 dní po podaní infúzie tis-cel bolo hlásených 17 úmrtí, ktorých príčinou bol relaps alebo progresia samotného ochorenia (12 pacientov), HHV-6-pozitívna encefalitída podmienená pretrvávajúcou neutropéniou a lymfopéniou (1 pacient), systémová mykotická infekcia v dôsledku pretrvávajúcej neutropénie (1 pacient), 1 pacient zomrel z neznámej príčiny a v 2 prípadoch bolo úmrtie hlásené po podaní inej následnej protinádorovej liečby ALL.

Z dlhodobého hľadiska boli v období viac ako jeden rok po podaní infúzie najčastejšie pozorované infekcie (20%) a cytopénie (6%) ako nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac (u pacientov, ktorí dosiahli remisiu). Dlhodobé cytopénie pretrvávajúce viac ako 1 rok sa vyskytli u 14% pacientov (n = 10) s mediánom trvania 2 roky (1,1 – 5 rokov). Z dôvodu predchádzania riziku infekcií a ich komplikácií sa 82% pacientov podával intravenózne imunoglobulín (Intravenous immune globulin, IVIG). Prehľad dlhodobých bezpečnostných výsledkov z mediánu sledovania 5,5 roka v štúdií ELIANA je k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 6) [39].

Obrázok 5: AESI pozorované v štúdií ELIANA, pri mediáne sledovania 13,1 mesiaca

Type of Event	Any Grade (N=75)	Grade 3 (N=75)	Grade 4 (N=75)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia not resolved by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome	3 (4)	3 (4)	0

Zdroj: [1]

Obrázok 6: AESI, ktoré sa vyskytli po viac ako 1 roku od podania infúzie tis-cel, pozorované v ELIANA pri mediáne sledovania 5,5 roka

Patients Who Achieved Remission Any Time During the Study N=70 <sup>a</sup>		
AESI occurring >1 y post infusion	Any Grade, n (%)	Grade ≥3, n (%)
Number of patients with at least 1 event	27 (39)	15 (21)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis/CRS	1 (1)	1 (1)
Serious neurological events	2 (3)	1 (1)
Infection	23 (33)	14 (20)
Hematological disorders, including cytopenias	7 (10)	4 (6)
Secondary malignancy	1 (1)	1 (1)

Zdroj: [1]

### Výsledky tis-cel voči BLI – MAIC porovnanie [1]

Výsledky komparatívnej bezpečnosti tis-cel voči BLI na základe MAIC porovnania reportujeme ako pomer rizík (Risk ratio, RR), uvádzame výsledky, ktoré mali štatistickú významnosť. Pacienti v štúdiách s tis-cel mali na základe MAIC zvýšenú incidenciu závažných nežiaducich udalostí v porovnaní s BLI. V prípade nežiaducich udalostí stupňa 3 a viac s incidenciou ≥5% mali pacienti liečení tis-cel štatisticky významnú nižšiu incidenciu anémie a trombocytopenie v porovnaní s BLI. Incidencia febrilnej neutropénie, zníženého počtu bielych krviniek, metabolických porúch a vaskulárnych porúch bola na základe MAIC nižšia v prospech BLI so štatistickou významnosťou. Incidencia závažnej neutropénie bola nižšia u pacientov liečených tis-cel v porovnaní s BLI, incidencia CRS bola naopak významne vyššia u tis-cel v porovnaní s BLI.

Tabuľka 9: Prehľad vybraných bezpečnostných výsledkov MAIC porovnania tis-cel a BLI

Nežiaduca udalosť (celkovo)	RR (95% CI)	p-hodnota
Závažné nežiaduce udalosti		
Nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac s výskytom ≥5%	RR (95% CI)	p-hodnota
Anémia		
Trombocytopenia		
Febrilná neutropénia		
Znížený počet neutrofilov		
Znížený počet bielych krviniek		
Poruchy metabolizmu a výživy		
Vaskulárne poruchy		
Závažné nežiaduce udalosti	RR (95% CI)	p-hodnota
Neutropénia		
CRS		

Zdroj: [1]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [19]

Tis-cel je jednorázovo podávaný v intravenózne forme pacientovi v kvalifikovanom liečebnom centre, bunkovú infúziu podáva vyškolený zdravotnícky pracovník. Možné je iba autológne použitie, t. j. pacientovi môžu byť podané iba jeho vlastné bunky. Podanie tis-cel je spojené so vážnymi rizikami pre pacienta - odporúčaná je hospitalizácia pacienta z dôvodu možných závažných nežiaducich účinkov a komplikácií vyskytujúcich sa podaní tis-cel (CRS, neurotoxicita). Pred infúziou musí byť k dispozícii tocilizumab pre každého pacienta na použitie v prípade CRS a vybavenie pre núdzové situácie. Liečebné centrum musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín. Výroba lieku a proces prípravy pacienta je špecifický, náležitosti sú bližšie popísané pri opise liečiv v časti 3.2.1. Potrebné je dôsledné mimoriadne zaškolenie zdravotníckych pracovníkov 3.2.2.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Klinické štúdie ELIANA, ENSIGN a B2101J preukázali účinnosť tis-cel v indukovaní remisie a celkovom prežívaní u detských a mladých dospelých pacientov s B-ALL. Všetky tri štúdie však boli jednoramenné, neexistujú preto klinické dôkazy priamo porovnávajúce tis-cel voči akejkoľvek liečbe. Keďže priame komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné, prínos tis-cel v porovnaní s komparátormi nie je možné spoľahlivo určiť a je spojený s významnou neistotou.

Pri mediáne sledovania 5,5 roka bola miera 5-ročného celkového prežívania v štúdiu ELIANA u pacientov po infúzii tis-cel 55% (95% CI, 43-66). Medián OS nebol v štúdiu ELIANA dosiahnutý. V štúdiu ENSIGN dosiahlo pri mediáne sledovania 31,7 mesiacov mieru 24-mesačného prežívania 54,7% (95% CI, 39,8-67,4) pacientov, pričom medián OS bol 29,9 mesiacov (95% CI, 15,1-42,4).

V štúdiu ELIANA pri mediáne sledovania 5,5 roka dosiahlo remisiu (do 3 mesiacov od podania liečby) značné množstvo pacientov - 82% (95% CI, 72-90), pričom miera 5-ročného prežívania bez relapsu ochorenia u pacientov v remisii bola 49%. Miera 5-ročného EFS bola u pacientov, ktorým bol podaný tis-cel na úrovni 42%.

V štúdiu ENSIGN pri mediáne sledovania 31,7 mesiacov dosiahlo do 6 mesiacov od podania liečby remisiu 70,3% pacientov (95% CI, 52,9-82,4), pričom miera 2-ročného RFS bola na úrovni 62,8% (95% CI, 43,9-76,9). Miera 2-ročného EFS bola na úrovni 47,8% (95% CI, 33,0-61,1), medián EFS bol 15,6 mesiacov.

V štúdiu B2101J, primárne zameranej na bezpečnosť, bola reportovaná miera remisie u 87,1 % pacientov.

Tieto výsledky v ukazovateľoch mortality a morbiditu považujeme za klinicky významné, vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s relapsom alebo refraktérnym ochorením B-ALL. Prínos voči existujúcej štandardnej terapii je na základe týchto výsledkov problematické určiť vzhľadom na chýbajúce priame komparatívne údaje.

Na základe výsledkov dotazníkov PedsQL a EQ-5D VAS v štúdiu ELIANA bola kvalita života pacientov po liečbe v 3, 6, 9 a 12 mesiaci lepšia ako na začiatku štúdie. Výsledky poukazujú na klinicky významné zlepšenie v kvalite života u pacientov po liečbe tis-cel.

Liečba tis-cel je na základe výsledkov štúdie ELIANA spojená s vysokou mierou nežiaducich účinkov, nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 boli reportované u 73% pacientov, pričom väčšina sa vyskytla do 8 týždňov po infúzii tis-cel. Dôležité je rozpoznanie, zvládnutie a liečba nežiaducich účinkov ako syndróm uvoľňovania cytokínov a neurologických udalostí, ktoré môžu byť život ohrozujúce a vyžadovať prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti. Z dlhodobého hľadiska boli v období viac ako jeden rok po infúzii reportované hlavne závažné infekcie a cytopénie.

DR na základe predloženého MAIC uvádza štatisticky významný prínos tis-cel v predĺžení OS oproti komparátorom, tis-cel v porovnaní s BLI dosiahol OS HR= 0,341 [redacted] a v porovnaní s CHT bolo OS HR= 0,162 [redacted]. Tis-cel vykazoval v porovnaní s komparátormi výrazne vyššiu mieru remisie, výsledky sú štatisticky signifikantné. Oproti BLI tis-cel preukázal na základe MAIC štatisticky významné zlepšenie RFS. Tis-cel teda na základe MAIC vykazuje významné zlepšenie OS, RFS a ORR voči komparátorom. Súčasťou MAIC porovnania predloženého DR bolo aj porovnanie bezpečnosti tis-cel a BLI. Tis-cel preukázal oproti BLI (štatisticky významnú) vyššiu mieru závažných nežiaducich udalostí (ako je CRS), výsledky porovnania tiež poukazujú na nižšiu mieru nežiaducich udalostí ako je neutropénia, anémia a trombocytopenia pri liečbe tis-cel oproti BLI. MAIC porovnanie je spojené s vysokou mierou neistoty vzhľadom na rozdiely v dizajne a populáciách porovnávaných štúdií, ktoré nebolo v rámci MAIC možné upraviť.

### 4.4.2. Validita klinických dát

#### Interná validita

##### Klinické štúdie ELIANA, ENSIGN a B2101J

Všetky tri štúdie boli jednoramenné, randomizácia teda nebola možná a štúdie nereportujú komparatívne výsledky. Dizajn týchto štúdií (nepriítomnosť randomizácie, nezaslepenosť, bez porovnania s akýmkoľvek komparátorom) považujeme za hlavnú limitáciu predstavujúcu riziko skreslenia výsledkov. Ďalšiu limitáciu predstavuje počet pacientov, ktorým liečba nebola podaná (iba 79 z 97 pacientov zaradených do štúdie dostalo liečbu tis-cel). Medzi hlavné dôvody nepodania liečby patrili smrť pacienta, rozhodnutie lekára alebo zlyhanie vo výrobe lieku. Výsledky sú reportované DR pre populáciu pacientov, ktorým bola podaná liečba tis-cel a nie pre celkovú populáciu zaradenú

do štúdie, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intent To Treat, ITT), čo podľa NICE nadhodnocuje prínos tis-cel [11, str. 4019 - 410]. Výsledky v kvalite života na základe dotazníkov PedsQL a EQ-5D v štúdiu ELIANA sú podľa CADTH spojené s rizikom bias, keďže ide o dáta reportované pacientmi (ktoré sú subjektívne), počet pacientov vyplňajúcich dotazníky časom výrazne klesal a analýza bola limitovaná na pacientov, ktorí odpovedali na liečbu tis-cel [49]. Identifikované boli aj rozdiely medzi jednotlivými štúdiami, tis-cel bol v štúdiu B2101J podávaný postupne s eskaláciou dávky a širším rozsahom dávkovania a v štúdiách ELIANA a ENSIGN bola podaná jednorazová infúzia tis-cel. NICE poukazuje na rozličnosť v základných charakteristikách medzi týmito tromi štúdiami, hlavne vo výkonnostnom stave a počte pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu transplantáciu [11, str. 409-410]. V štúdiách boli hodnotené relevantné ukazovatele, ORR bola hodnotená nezávislou komisiou, čo považujeme za preferovaný prístup, ktorý limituje bias.

#### MAIC porovnanie predložené DR [1, 11]

Výsledky predloženého MAIC porovnania považujeme za veľmi neisté. Keďže nie sú dostupné štúdie priamo porovnávajúce tis-cel s akýmkoľvek komparátorom, nie je možné intervencie porovnať pomocou spoločného komparátora. Jednotlivé porovnania (tis-cel vs BLI, tis-cel vs CHT) obsahujú viaceré limitácie (bližšie popísané v časti 4.2.2), ktoré vyplývajú z rozdielneho dizajnu porovnávaných štúdií a patientskych populácií. Viaceré štruktúrne rozdiely a charakteristiky (vek, región, počet refraktérnych pacientov a pod.) nebolo možné v analýze upraviť pre príliš veľkú stratu v počte pacientov, čo zvyšuje riziko nespoľahlivosti a nepresnosti výsledkov. Navyše, niektoré dôležité premenné nemohli byť upravené na základe dostupných dát (nekonzistentne a nekompletne popísané údaje v zdrojoch) – napr. genetické abnormality nebolo možné upraviť. MAIC tiež neberie do úvahy rozdiely medzi štúdiami, ktoré neboli pozorované. Ako zdroj údajov pre CHT bola použitá retrospektívna analýza štúdie von Stackelberg et al. (2011) [43], ktorá obsahovala značne limitované informácie o dizajne štúdie na porovnanie s tis-cel štúdiami. Porovnávané štúdie boli uskutočnené s významným časovým rozdielom. MAIC nepredpokladá modifikátory liečebného účinku.

### **Externá validita**

#### Klinické štúdie ELIANA, ENSIGN a B2101J

Externú validitu štúdiu považujeme vo všeobecnosti za dostatočnú, identifikovali sme však viacero možných nedostatkov. Vzhľadom na inklúzne kritériá boli v štúdiách zahrnutí pacienti s dostatočnou orgánovou funkciou, výkonnostným stavom (ECOG 0-2) a očakávaným prežívaním nad 12 týždňov, čo nemusí zodpovedať bežnej klinickej praxi – populácia v štúdiách môže byť zdravšia a v lepšom funkčnom stave ako pacienti v klinickej praxi. Zo štúdiu boli vylúčení pacienti s predchádzajúcou anti-CD19 liečbou ako je BLI, ktorý je v klinickej praxi používaný. Časť pacientov u ktorej dochádza k relapsu po liečbe BLI sa môže stať CD-19-negatívnou, čo by mohlo ovplyvniť účinnosť tis-cel. Účinnosť tis-cel po liečbe BLI teda nebola v štúdiách preukázaná a je spojená s neistotou. Aj keď ide o terapiu s potencionálne kuratívnym zámerom, časť pacientov v štúdiách podstúpila po liečbe tis-cel Allo-HSCT. Podľa NICE je počet pacientov, ktorí budú vyžadovať Allo-HSCT po liečbe tis-cel veľmi neistý. DR uvádza podľa spojených údajov zo všetkých troch štúdií tis-cel následnú Allo-HSCT u 17,5 % pacientov v modeli, čo však nemusí reflektovať klinickú prax na Slovensku a reálny počet následných Allo-HSCT.

#### MAIC porovnanie

V MAIC bola použitá ako zdroj dát pre účinnosť BLI štúdia MT103-205 (publikácia von Stackelberg, 2016) [42]. Charakteristiku pacientov považujeme za dostatočne podobnú so štúdiami tis-cel pre účely porovnania, identifikované však boli viaceré rozdiely v dizajne a v populáciách štúdií, ktoré nebolo možné v MAIC upraviť (pozri časť 4.2.2), čo vytvára neistotu vo výsledkoch. Charakteristiky pacientov môžu byť odlišné v klinickej praxi. Ako zdroj údajov pre účinnosť CHT bola použitá publikácia von Stackelberg et al. (2011) [43], ktorá opisuje retrospektívnu analýzu pediatrických pacientov s B-ALL, kde časť refraktérnych pacientov dostávala záchrannú chemoterapiu. Pacienti dostávali rôzne režimy záchranej chemoterapie, publikácia však neuvádza konkrétne režimy chemoterapie, ktoré boli použité v štúdiu. Nevie sme preto posúdiť, či chemoterapeutické režimy použité v štúdiu reflektujú liečbu používanú na Slovensku.

### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

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

#### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.



## 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

**V NIHO nastavení tisagenlecleucel pri požadovanej výške úhrady 305 984,82€ v rámci ústavnej starostlivosti spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Tis-cel dosiahol v pôvodnom nastavení farmako-ekonomického modelu od držiteľa registrácie ICUR voči CHT vo výške 39,8-tisíc €/QALY a voči BLI 41,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hranica je 181-tisíc €. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavení dosahuje tis-cel ICUR voči CHT vo výške **48,2-tisíc €/QALY** a voči BLI vo výške **49,9-tisíc €/QALY**, tis-cel je teda nákladovo efektívny aj v NIHO scenári. Tis-cel dosahuje klinický prínos voči CHT (+■ QALY) a BLI (+■ QALY), kategorizovanie lieku Kymriah by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s B-ALL na Slovensku.

Výsledok je spojený s neistotou, najmä z dôvodu predpokladu týkajúceho sa vyliečenia pacientov z dlhodobého hľadiska a kvôli spôsobu modelovania EFS u komparátorov. Napriek identifikovanej neistote považujeme riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi za nízke vzhľadom na priaznivý výsledok ICUR, ktorý je výrazne pod prahovou hodnotou. Nepovažujeme preto za potrebné od DR žiadať dodatočnú zľavu z dôvodu neistoty.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model so spojenými výsledkami z jednoramenných klinických štúdií ELIANA (medián sledovania 38,8 mesiaca, data cut-off 1.7.2019), ENSIGN (medián sledovania 31,7 mesiaca, data cut-off 24.5.2019) a B2101J (medián sledovania nedostupný, data cut-off 7.5.2018) s refraktérnou a relabujúcou formou B-ALL. Záchranná chemoterapia vychádza z von Stackelberg (2011, [43]) a BLI z von Stackelberg (2016, [42]). V rámci výzvy č. 2 bol DR vyzvaný aby aktualizoval novšie dáta pri 5,5 ročnom sledovaní v štúdiu ELIANA (data cut-off 24.9.2021), alebo novšie.

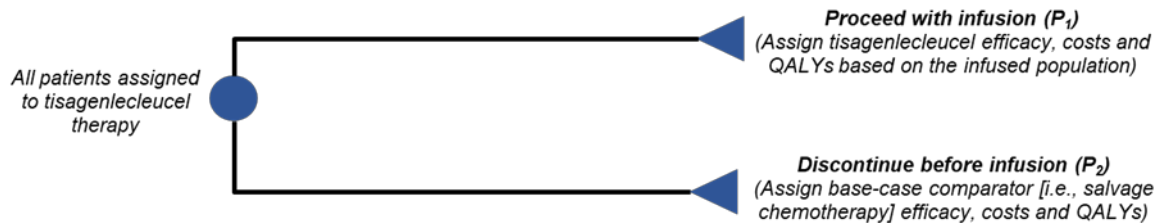
DR v rámci odpovede na výzvu č.2 prezentoval dáta z najnovšieho sledovania štúdie ELIANA (medián sledovania 79,4 mesiaca, data cut-off 17. 11. 2022), tieto nové dáta však nezpracoval do farmako-ekonomického modelu. V odpovedi na výzvu č. 2 DR uviedol zdôvodnenie použitia starších klinických údajov v modelovaní. DR preukázal, že podľa novších dát tis-cel dosahuje lepšie výsledky v parametroch účinnosti. Použitie starších údajov DR preto považuje za konzervatívny prístup podhodnocujúci prínos tis-cel. Zdôvodnenie a argumentáciu DR akceptujeme, nižšie je hodnotená farmako-ekonomika pri použití pôvodných údajov zo štúdie ELIANA s data cut-off 01.07.2019 (medián sledovania 38,8 mesiaca). Za základný scenár považujeme pôvodný model dodaný DR v žiadosti o kategorizáciu, voči ktorému je porovnávaný vplyv jednotlivých zmien na ICUR.

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – prežívanie bez udalosti (z angl. event-free survival, EFS), po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je jeden mesiac. U pacientov, ktorí v klinickom skúšaní pokračovali a dostali infúziu tis-cel, bola účinnosť, náklady a QALY založené

na populácii, ktorej sa podávala infúzia tis-cel s účinnosťou hodnotenou od času infúzie. U pacientov, ktorí boli na liečbu indikovaní ale liečba im nebola podaná, bola účinnosť, náklady a QALY založené na údajoch komparátora. Presuny medzi jednotlivými stavmi sú dané OS a EFS projekciami.

Obrázok 7: Štruktúra modelu rozhodovacieho stromu tisagenlecleucelu



Zdroj: [1]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený nastavenie ekonomického modelu **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v situácii, ak nedôjde k podaniu infúzie, využíva údaje CHT a nie BLI. To považujeme za neodôvodnené v prípade, ak je zvolený komparátor BLI. Za klinicky plauzabilnejšie považujeme v tomto prípade použitie údajov za BLI. Úprava modelu viedla k navýšeniu ICUR voči BLI o 299 eur / QALY.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 12 rokov, za priemernú hmotnosť 42kg a za priemerný povrch tela 1,27m<sup>2</sup> (priemerované zo štúdií ELIANA, ENSIGN a B2101J). Zvolený bol časový horizont 88 rokov (celoživotný) a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje so 46,5% podielom žien.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

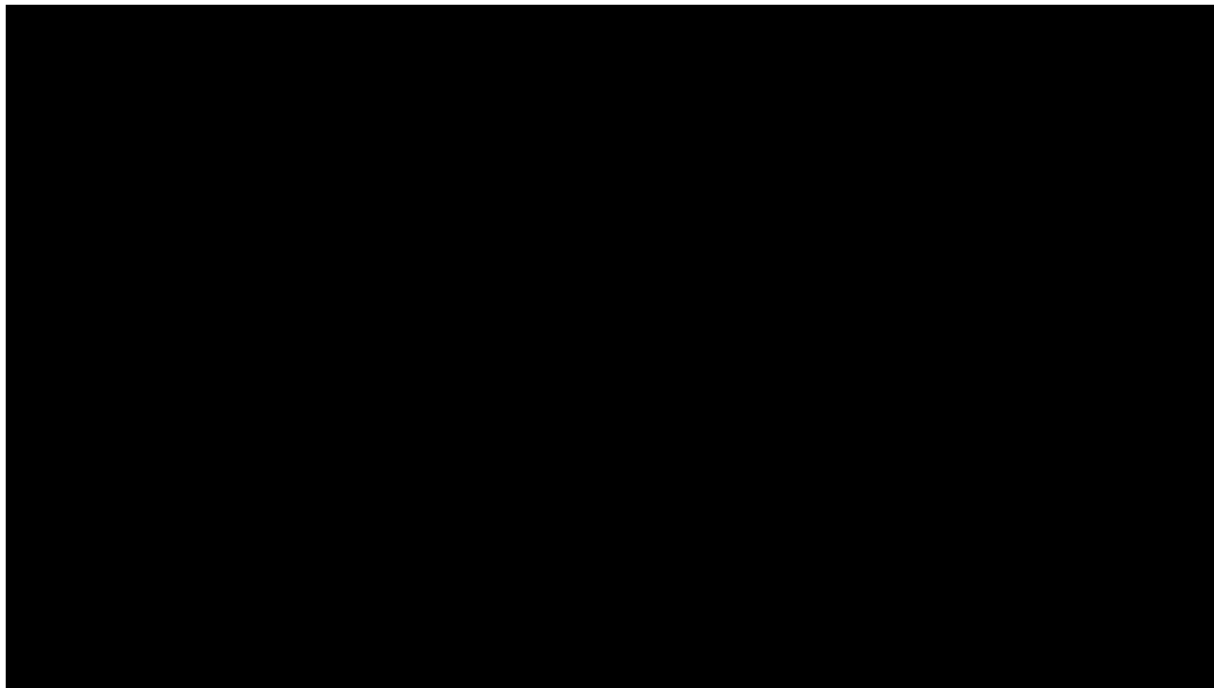
Údaje o účinnosti pre tis-cel boli založené na spojených údajoch z klinických štúdií ELIANA (data cut-off: 1. júl 2019), ENSIGN (data cut-off: 24. máj 2019) a B2101J (data cut-off: 7. máj 2018). Údaje o bezpečnosti sú prevzaté z klinickej štúdie ELIANA. V predloženom modeli DR predpokladá, že nežiadúce účinky sú hrazené v rámci ústavnej starostlivosti s 2 výnimkami:

- V prípade syndrómu uvoľňovania cytokínov (z angl. cytokine releasing syndrome, CRS) sa predpokladá predĺženie hospitalizácie voči predpokladanému trvaniu;
- v prípade výskytu aplázie B-buniek použitie intravenózneho imunoglobulínu (IVIG). S inými nežiadúcimi účinkami sa nepočíta, keďže u všetkých pacientov sa predpokladá ústavná starostlivosť, v rámci ktorej prebieha aj manažment nežiadúcich účinkov.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

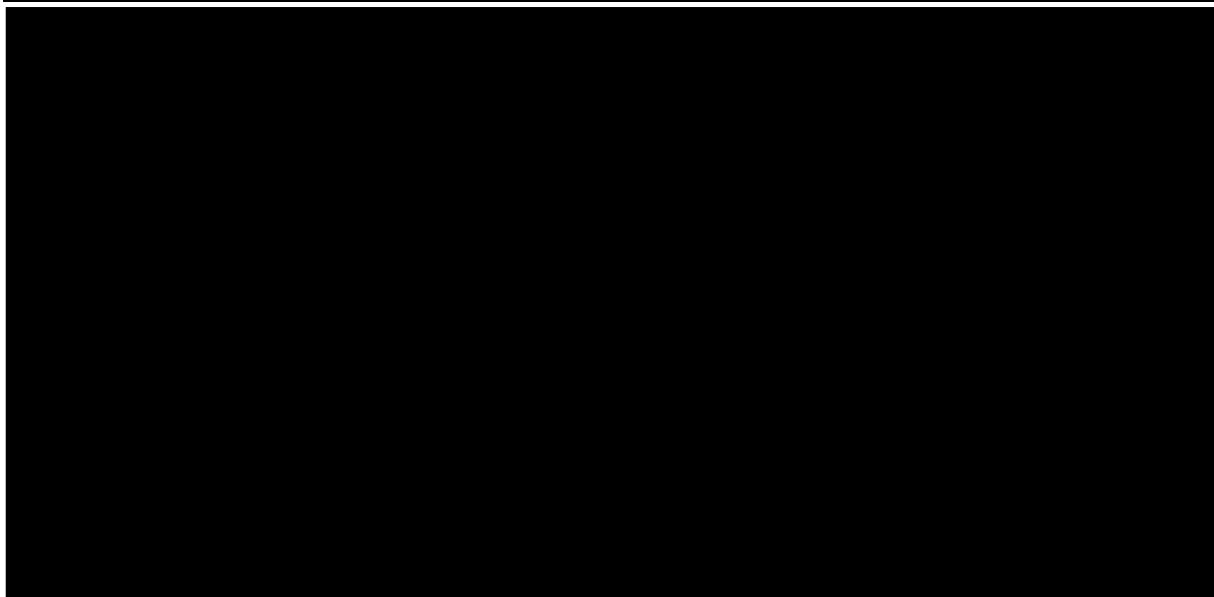
Postup považujeme za **akceptovateľný**. V rámci výzvy č. 2 sme žiadali od DR aktualizovať model o najnovšie dáta zo štúdie ELIANA. DR v odpovedi na výzvu č. 2 vizuálne porovnal výsledky predikcii OS a PFS z modelu s novými dátami zo štúdie ELIANA (medián sledovania 79,4 mesiaca, data cut-off 17. 11. 2022). Podľa dodaných grafov tis-cel dosahuje lepšie výsledky v parametri OS a zhodné EFS (vid'. Obrázok 8, Obrázok 9). Použitie starších údajov DR preto považuje za konzervatívny prístup podhodnocujúci prínos tis-cel. Argumentáciu DR akceptujeme a teda aj použitie starších dát zo štúdie ELIANA (medián sledovania 38,8 mesiaca, data cut-off 1.7.2019) v modeli.

Obrázok 8: Porovnanie OS podľa predikcií z modelu a OS podľa najnovších dát z ELIANA



Zdroj: [1, odpoveď na výzvu č. 2]

Obrázok 9: Porovnanie EFS podľa predikcií z modelu a EFS podľa najnovších dát z ELIANA



Zdroj: [1, odpoveď na výzvu č. 2]

#### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

##### Celkové prežívanie

DR pre projekciu OS počas prvých piatich rokov v ramene tis-cel použil v pôvodnom scenári pozorované Kaplan-Meierove dáta (KM dáta). Pre komparátorov sa za horizontom klinického skúšania (32 mesiacov pre chemoterapiu a 23 mesiacov pre BLI) a do piateho roku použilo MAIC (bližšie popísané v časti 4). Záchranná chemoterapia oproti tis-cel bola odhadnutá pomocou pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR) na  $HR = 6,17$  a BLI oproti tis-cel na  $HR = 2,93$ , HR vychádza z výsledkov MAIC (Tabuľka 6, vypočítané ako  $1/HR$  tis-cel vs komparátor). Po piatom roku bol OS odvodený na základe všeobecnej mortality upravenej pomocou štandardného pomeru úmrtia (z angl. standard mortality ratio, SMR) s hodnotou 9,05.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie projekcie OS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Projekciu OS podľa pôvodného nastavenia od DR **neakceptujeme**, pretože ide o naivné porovnanie. Preferujeme využitie parametrických kriviek založených na spojených dátach z klinických štúdií. V rámci odpovede na výzvu č. 2 DR dodal ďalší scenár vrátane upraveného farmako-ekonomického modelu (Scenár 2), v ktorom miesto pozorovaných KM dát v ramene tis-cel využíva ich aproximáciu pomocou log-normálnej funkcie počas prvých 73 mesiacov, čo je obdobie pozorovania štúdie (Obrázok 11). OS pre komparátory je počas prvých 73 mesiacov odhadované prostredníctvom HR v porovnaní s tis-cel vychádzajúce z MAIC porovnania. Výber log-normálnej funkcie má vzhľadom na AIC a BIC najlepší štatistický fit (Tabuľka 10), funkcia je vhodná aj na základe vizuálnej kontroly s KM dátami (Obrázok 10). So spôsobom modelovania, výberom funkcie a naviazania komparátorov pomocou HR (v scenári 2) súhlasíme, tieto nastavenia sú použité aj v nastavení NIHO. Zmena nastavenia navyšuje ICUR oproti základnému scenáru o 3,3-tisíc€/QALY voči CHT a voči BLI o 2,9-tisíc €/QALY (zmena ICUR zahŕňa aj úpravu projekcie EFS).
- Aproximáciu OS po 73 mesiaci sledovania pomocou všeobecnej mortality upravenej o faktor SMR = 9,05 použitú v scenári 2 **akceptujeme**, je však spojená s neistotou pre krátkodobé sledovanie dát (v porovnaní s časovým horizontom v modeli). Teda predpokladáme, že prežívajúci pacienti po 73 mesiaci od podania tis-cel sú vyliečení, majú však vyššiu úmrtnosť v porovnaní s bežnou populáciou. Napriek SMR=9,05 však môže byť reálna úmrtnosť pri intervencii podhodnotená, ak by došlo v budúcnosti u časti pacientov k relapsu. Je to z dôvodu, že v mladosti je úmrtnosť vo všeobecnej populácii veľmi nízka v porovnaní so starobou.

V NICE bol tiež použitý prístup k modelovaniu ako na Slovensku v alternatívnom scenári, kde po určitom časovom bode využívali všeobecnú mortalitu upravenú o 9,05. Tento postup bol považovaný NICE Skupiny pre hodnotenie dôkazov (Evidence Review Group, ERG) za plauzibilný scenár, ktorý môže byť vhodnejším prístupom ako mixture-cure model, ktorý bol aplikovaný v ich základnom scenári [11, str. 479]. Zmenu prechodového časového bodu z 5 rokov v pôvodne predloženom scenári na 73 mesiacov v scenári 2 **akceptujeme**, považujeme to za konzervatívny prístup.

Tabuľka 10: Prehľad AIC/BIC kritérií parametrických funkcií pre tis-cel v parametri OS

Funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna		
Weibullova		
Gompertzova		
<b>Log-normálna</b>		
Log-logistická		
Gamma		
Spline s 1 uzlom		
Spline s 2 uzlami		
Spline s 3 uzlami		
Spline so 4 uzlami		

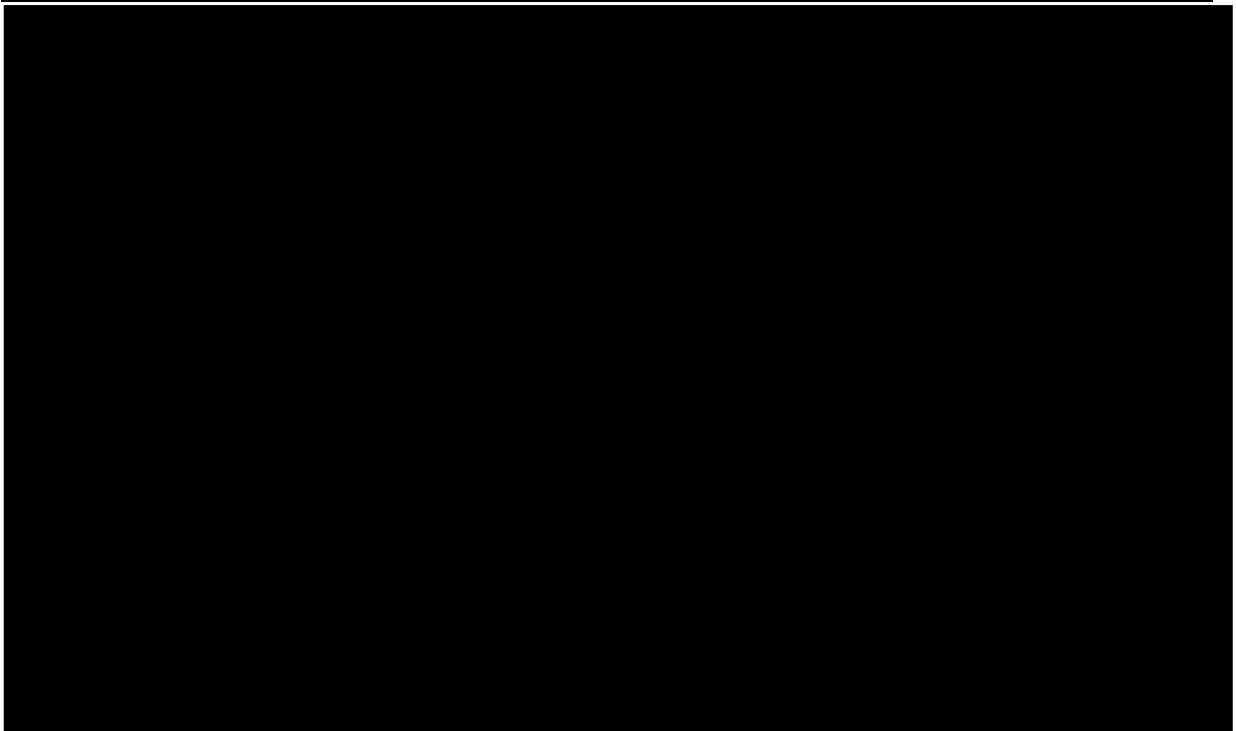
Zdroj: farmako-ekonomický model dodaný DR]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácii pre tis-cel - ukazovateľ OS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu od DR

Obrázok 11: Projekcie OS kriviek z modelu a KM dát pre tis-cel a komparátorov



\*Projekcia OS – tis-cel bez CHT obsahuje projekciu pre tis-cel pacientov, ktorí dostanú infúziu. Projekcia OS – tis-cel kombinovaný s CHT zohľadňuje aj tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu a teda ich charakteristiky idú podľa CHT. Preto je táto krivka nižšie ako KM dáta pre tis-cel

Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu od DR

## Prežívanie bez udalosti (EFS)

Pre projekciu EFS sa do roku 5 pre tis-cel použili pozorované KM dáta. Po 5. roku sa predpokladalo, že EFS ostáva konštantné, až kým nedosiahne OS. Následne EFS je zhodné s OS.

Údaje o EFS pre komparátory neboli dostupné, preto DR využil proporčnosť medzi OS a EFS. Článok Schlenk (2015, [50]) preukazuje proporčnosť medzi OS a EFS v prípade akútnej myeloidnej leukémie (AML), vďaka ktorej sa dá spočítať HR medzi OS a EFS. DR využíva túto vlastnosť v UK ALL štúdií (Parker et al., 2010 [51]), v ktorej sú dostupné údaje aj pre OS, aj pre EFS. DR využíva rameno mitoxantrónu v UK ALL štúdií, z ktorého spočítal HR = ■. Toto HR uplatnil na krivku OS v predložennom modeli pre CHT, resp. pre BLI, aby dosiahol krivku EFS pre CHT, resp. BLI. Teda EFS krivky pre CHT a BLI sú spočítané cez HR, ktoré určuje vzťah medzi OS a EFS. HR je uplatnené na prvých 5 rokoch, následne krivka EFS ostáva konštantná, kým nedosiahne OS. Potom EFS kopíruje OS.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie projekcie EFS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Projekciu EFS podľa nastavenia od DR v pôvodnom scenári **neakceptujeme**, pretože podstatná časť bola odvodená z naivného porovnania OS. V rámci odpovede na výzvu č. 2 DR dodal ďalší scenár (Scenár 2), v ktorom EFS pre tis-cel miesto využívania pozorovaných dát využíva prvých 73 mesiacov extrapoláciu pomocou funkcie spline s 3 uzlami. Tento prístup považujeme za preferovaný oproti priamemu použitiu KM dát, keďže KM dáta obsahujú tzv. schody, ktoré sú nepravdepodobné v klinickej praxi. Po 73 mesiaci sa predpokladá, že kumulatívne pravdepodobnosti prežitia EFS sa splošťujú, až kým nedosiahnu OS. Výber funkcie spline s 3 uzlami má vzhľadom na AIC a BIC najlepší štatistický fit (Tabuľka 11), funkcia je vhodná aj na základe vizuálnej kontroly s KM dátami (Obrázok 12). S výberom funkcie súhlasíme. Posun časového bodu z 5 rokov v pôvodne predložennom scenári na 73 mesiacov v scenári 2 akceptujeme, považujeme to za konzervatívny prístup. Zmena nastavenia navyšuje ICUR oproti základnému scenáru o 3,3-tisíc€/QALY voči CHT a voči BLI o 2,9-tisíc €/QALY (zmena ICUR zahŕňa aj úpravu projekcie OS)
- V prípade EFS komparátorov akceptujeme predpoklad proporcionality medzi OS a EFS s podstatnou mierou neistoty. DR vychádza z článku Schlenk (2015, [50]), kde autori dochádzajú k závere o proporcionality medzi EFS a OS, avšak pri chorobe akútna myeloidná leukémia (AML). Aj keď sú si AML a ALL v niektorých aspektoch podobné, postihujú rôznu populáciu a preto prenášanie proporcionality z AML na ALL vnáša strednú mieru neistoty. Vlastnosť proporcionality OS a EFS sa aplikovala na rameno mitoxantrónu v publikácii Parker et al. (2010, [51]), z ktorej sa počítalo HR. Pri vizuálnej kontrole sa OS a EFS krivka mitoxantrónu zdajú byť proporčné. Spočítané HR sa následne uplatnilo v modeli pri CHT a BLI na aproximáciu EFS kriviek (Obrázok 13). NICE akceptoval toto nastavenie vo svojom hodnotení (11, str. 521). Preto akceptujeme predpoklad proporcionality medzi OS a EFS v ALL, avšak s neistotou.

Tabuľka 11: Prehľad AIC/BIC kritérií parametrických funkcií pre tis-cel v parametri EFS

Funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna		
Weibullova		
Gompertzova		
Log-normálna		
Log-logistická		
Gamma		
Spline s 1 uzlom		
Spline s 2 uzlami		
<b>Spline s 3 uzlami</b>		
Spline so 4 uzlami		

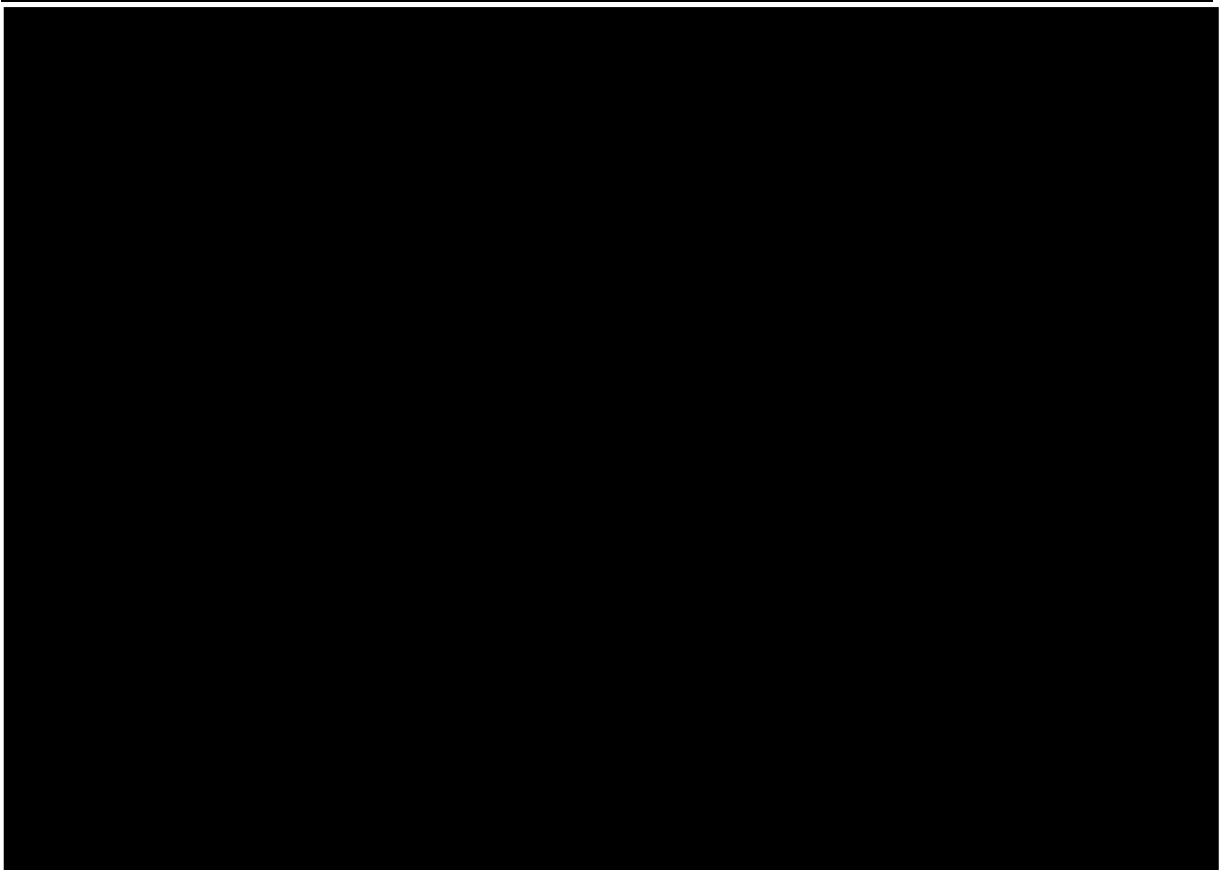
Zdroj: [1]

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií pre tis-cel – ukazovateľ EFS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu od DR

Obrázok 13: Projekcie EFS kriviek z modelu a KM dát pre tis-cel



\*Projekcia EFS – tis-cel bez CHT obsahuje projekciu len tých tis-cel pacientov, ktorí dostanú infúziu. Projekcia EFS – tis-cel kombinovaný s CHT zohľadňuje aj tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu a teda ich charakteristiky idú podľa CHT. Preto je táto krivka nižšie ako KM dáta pre tis-cel.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu od DR

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty o kvalite života uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12), v závislosti od stavu pacienta. Hodnoty pre EFS a PD sú prevzaté z Kelly et al. (2015, [52]) a sú nezávislé od liečebnej alternatívy. Následne sa hodnoty znižujú podľa dĺžky hospitalizácie a typu liečby (konkrétne hodnoty a ich zdroje vid' Tabuľka 12). V prípade závažných nežiaducich účinkov DR predpokladá hodnotu kvality života rovnú nule, preto zníženie užitočnosti je nastavené tak, aby sa dosiahla nula. DR v modeli využíva znižovanie kvality života vzhľadom na rastúci vek podľa Janssen (2014, [53]), avšak vychádza zo špecifik japonskej populácie.

Tabuľka 12: Prehľad kvality života vo farmako-ekonomickom modeli

Parameter	Užitočnosť / zníženie užitočnosti	Trvanie (dni)	Zdroj
EFS	0,91	x	Kelly et al., 2015 [52]
PD	0,75	x	
<b>Zníženie užitočnosti</b>			
Tisagenlekleucel	-0,42	28	ELIANA (data cut-off: 1. júl 2019)
Salvage chemoterapia	-0,42	30	Raetz et al., 2008 [54]
Blinatumomab	-0,42	61	von Stackelberg et al., 2016 [42]
<b>NÚ stupňa 3 a 4</b>			
Tisagenlekleucel	-0,91	11,1	ELIANA (data cut-off: 1. júl 2019)
Blinatumomab	-0,91	11,1	von Stackelberg et al., 2016 [42]
Tisagenlekleucel v rámci intenzívnej starostlivosti (ICU)	-0,91	1,69	ELIANA (data cut-off: 1. júl 2019)
<b>Zníženie užitočnosti pri následnej HSCT</b>	-0,57	365	Sung et al., 2003 [55]

Zdroj: [1]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- DR nevyužíva hodnoty kvality života pre EFS a PD zo štúdie ELIANA, ale z externého zdroja Kelly (2015, [52]), čo **neakceptujeme**. DR odôvodnil použitie externého zdroja vyšším počtom pacientov v spomínanej literatúre. Avšak v danej literatúre sa uvažujú pacienti, ktorí prežili aspoň 5 rokov po liečbe, čo nadhodnocuje kvalitu života, keďže v tejto skupine nie sú tí, ktorí progredovali alebo umierali do piatich rokov. Preto miesto externého zdroja Kelly (2015, [52]) preberáme kvalitu života zo štúdie ELIANA. Teda nastavujeme kvalitu života pre EFS z 0,91 na ■ a pre PD z 0,75 na ■. Táto úprava navyšuje ICUR o približne 4,8-tisíc €/QALY pre CHT aj 5-tisíc €/QALY voči BLI.
- DR uvažuje pokles kvality života kvôli zvyšujúcemu sa veku podľa japonskej populácie z [53], čo **neakceptujeme**. Preto sme výpočet upravili: využili sme vzorec pre všeobecnú populáciu z Ara R, Brazier JE (2010, [56]), ktorým sme spočítali jednotlivé utility vo všeobecnej populácii podľa veku v každom cykle. V ďalšom kroku sme spočítali pomer voči utilite v prvom cykle za účelom zistenia, o koľko klesá utilita. Tento pokles sme následne uplatnili vo výpočte QALY pre EFS a PD pri tis-cel aj pri oboch komparátoroch. Po uplatnení tejto úpravy sa ICUR zvyšuje o 0,9-tisíc €/QALY v porovnaní s CHT a o 0,9-tisíc €/QALY voči BLI.
- DR v prípade nežiaducich účinkov využíva hodnotu kvality života rovnú nule, čo **akceptujeme**. Hodnota rovná nule je ekvivalentná stavu smrť, ale pacienti sú nažive a teda ich kvalita života by mala byť väčšia ako 0. Avšak v tomto prípade je možnosť výrazného ohrozenia zdravia a pacienti môžu byť počas liečby na jednotke intenzívnej starostlivosti, čo podľa NIHO vysvetľuje voľbu DR hodnoty rovnej nule.
- Nastavenie dĺžky zníženia užitočnosti následnej HSCT **neakceptujeme**. Zníženie o 0,57 počas celého roka považujeme za príliš dlhé, keďže stav pacientov sa v priebehu liečby postupne zlepšuje a ubúda vedľajších



účinkov. Na základe Felder-Puig et al (2006, [57]) navrhujeme upraviť disutilitu v posledných 9 mesiacoch na -0,13. NICE zvolil rovnaký prístup k nastaveniu disutilty pre HSCT. Táto úprava zvýši ICUR o 0,4-0,5-tisíc €/QALY pri porovnaní voči BLI aj CHT.

## 5.2.6. Náklady

### Náklady na liečbu

Náklady na liečbu sprevádzajúcu podanie tis-cel, náklady na BLI a CHT boli počítané v systéme DRG, kde základná sadzba bola stanovená na základe váženého priemeru cien v NÚDCh (89%; 1 713 €) a NOÚ (11%; 1 798 €) v roku 2022. Sprievodná liečba pre tis-cel pozostáva z leukaferézy a lymfodeplécie. Časť pacientov dostáva aj premošujúcu chemoterapiu, ktorá im má pomôcť zvládnuť čakacie obdobie na infúziu tis-cel. Náklady následnej zdravotnej starostlivosti pozostávali z ambulantných návštev a vyšetrení. Jednotkové náklady pochádzajú z databázy jednotkových zdravotných nákladov MZ.

Model pracuje s požadovanou úhradou lieku Kymriah v ústavnej starostlivosti, t.j. 305 984,82€ za balenie, skladba nákladov súvisiacich s liečbou Kymriah je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). V modeli sa nepredpokladá opätovné podanie lieku Kymriah. Proporcía pacientov podstupujúcich infúziu tis-cel z indikovanej populácie (ITT) je v modeli odvodená zo spojených údajov pochádzajúcich z klinických skúšaní s tis-cel (ELIANA, ENSIGN, B2101J), čo predstavuje 83,7% pacientov. U časti pacientov kde nedôjde k podaniu infúzie liekom Kymriah (napr. z dôvodu úmrtia, výrazného zhoršenia zdravia alebo zlyhania výroby a pod.), sa náklady berú podľa ramena CHT. Pri pacientoch v ramene tis-cel sú stále zahrnuté náklady na leukaferézu, bez ohľadu na to, či dostanú alebo nedostanú infúziu s Kymriah. Premosťovacia (bridging) chemoterapia je predpokladaná u ■ pacientov podstupujúcich infúziu tis-cel, hodnota je odvodená zo štúdie ELIANA.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Na základe komunikácie s DR akceptujeme nastavenie počítania nákladov na podanie lieku Kymriah v modeli, t.j. v prípade zlyhania podania infúzie s liekom Kymriah sa berú náklady podľa komparátora (teda liek Kymriah nie je hrađený). Avšak považujeme za potrebné, aby to bolo zohľadnené aj v MEA. Uvedené proporcie pacientov akceptujeme, keďže vychádzajú z klinických skúšaní s tis-cel.
- DR vychádza z DRG sadzieb roku 2022, náklady sme aktualizovali podľa sadzieb v roku 2023 [58, 59]. Prehľad zmeny cien je možné vidieť v nasledujúcich tabuľkách (Tabuľka 13, Tabuľka 14 a Tabuľka 15). Výpočet jednotlivých úkonov ostáva zachovaný. Po úprave sa ICUR zvýši o 44 €/QALY voči CHT a o 402 €/QALY voči BLI.
- DR v modeli dvakrát zahrnul náklady hospitalizácie pre lymfodepléciu. Prvýkrát je hospitalizácia započítaná v rámci hospitalizácie tis-cel a druhýkrát samostatne. Po odstránení duplicity klesne ICUR o 243€/QALY voči CHT a 328 €/QALY voči BLI.

Tabuľka 13: Náklady na podanie tis-cel

Fáza liečby a skladba nákladov	Náklady 2022	Náklady 2023
Leukaferéza (hospitalizácia DRG R63I, trvanie 4-9 dní) * + pripočítateľná položka leukaferéza s kódom 8r171.1 v sume 737,71 €	2 548,07 €	3 477,31 €
Bridging chemoterapia (hospitalizácia DRG R63I, trvanie 4-9 dní)	1 810,36 €	2 739,60 €
3. hospitalizácia s lymfodeplečnou chemoterapiou a podaním lieku Kymriah (100% pacientov počas jednej hospitalizácie - DRG R63I, trvanie 30 dní)*	8 226,80 €	12 449,52 €
SPOLU (okrem lieku KYMRIAH)	12 585,23 €	18 666,42 €
KYMRIAH	305 984,82 €	305 984,82 €
CELKOVO SPOLU (hospitalizácie + výkony + Kymriah)	318 570,05 €	324 651,24 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov z FER; [58, 59]

Tabuľka 14: Náklady na podanie BLI

Skladba nákladov	2022		Podiel pacientov s podaním blinatumomabu*	2023	
	Náklady na pripočítateľnú položku (PP) blinatumomab	Náklady na PP blinatumomab + hospitalizácia		Náklady na pripočítateľnú (PP) položku blinatumomab	Náklady na PP blinatumomab + hospitalizácia
Hospitalizácia: HP (R63H, eRV 6,6378) v trvaní 28 dní pri každom podaní blinatumomabu	11 432,61 €		x	17 276,33 €	
blinatumomab v DRG 1. cyklus (1-7d 5mcg/m <sup>2</sup> ; 8-28d 15mcg/m <sup>2</sup> )	36 090,31 €	47 522,92 €	95,71%	33 410,72 €	50 687,05 €
blinatumomab v DRG 2. cyklus (1-28d 15mcg/m <sup>2</sup> )	45 505,18 €	56 937,79 €	31,43%	42 126,56 €	59 402,89 €
blinatumomab v DRG 3. cyklus (1-28d 15mcg/m <sup>2</sup> )	45 505,18 €	56 937,79 €	10,00%	42 126,56 €	59 402,89 €
blinatumomab v DRG 4. cyklus (1-28d 15mcg/m <sup>2</sup> )	45 505,18 €	56 937,79 €	4,29%	42 126,56 €	59 402,89 €
blinatumomab v DRG 5. cyklus (1-28d 15mcg/m <sup>2</sup> )	45 505,18 €	56 937,79 €	4,29%	42 126,56 €	59 402,89 €
SPOLU blinatumomab (vážený priemer)	57 296,17 €	73 955,13 € vrátane hospitalizácie		53 044,89 €	78 219,96 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov z FER; [58, 59]

Tabuľka 15: Náklady na podanie CHT

	2022	2023
Záchranná chemoterapia (HP R63H, eRV 6,6378 – 1 cyklus s trvaním hospitalizácie v dĺžke 28 dní)	11 432,61 €	17 276,33 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov z FER; [58, 59]

## Náklady na nežiaduce účinky

DR uvádza v modeli len dva nežiaduce účinky – CRS a apláziu B-buniek, pri ktorých predpokladá dodatočné náklady. DR v nákladoch pre IVIG pri aplázii B-buniek vychádza z úhrad v ZKL 08/2022. Pre náklady na predĺženie hospitalizácie pri CRS vychádza z DRG sadzieb platných pre rok 2022, pričom predpokladá predĺženie hospitalizácie o 11 dní. Iné náklady na nežiaduce účinky neboli zahrnuté, keďže u všetkých pacientov sa predpokladá ústavná starostlivosť, v rámci ktorej prebieha aj liečba nežiaducich účinkov.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme nastavenie nákladov z dôvodu predĺženia hospitalizácie, keďže medzičasom prišla úprava sadzieb vzhľadom na rok 2023 (Tabuľka 16). Po aktualizácii sadzieb v modeli (výpočet inak ostáva zachovaný) sa ICUR navýši o 84 €/QALY voči CHT a 114 €/QALY voči BLI.
- Pri kontrole úhrad v ZKL 01/2023 sa cena IVIG nezmenila.

Tabuľka 16: Náklady na nežiaduce účinky – predĺženie hospitalizácie kvôli CRS

Nežiaduce účinky – predĺženie hospitalizácie kvôli CRS	Náklady 2022	Náklady 2023
15 dní pri DRG R63I	3 643,63 €	5 513,86 €
26 dní pri DRG R63D	6 191,84 €	9 370,04 €
Navýšenie o	<b>2 548,22 €</b>	<b>3 856,18 €</b>

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov z FER; [58, 59]

## Náklady na následnú liečbu

DR uvažoval v modeli HSCT ako následnú liečbu pre nasledujúce podiely pacientov: 17,5% pre tis-cel – prevzaté zo spojených údajov štúdií s tis-cel, 43,14% pre CHT z von Stackelberg (2011, [43]) a 35,71% pre BLI z Gore et al (2018, [60]). Na vyčíslenie nákladov využíval cenník DRG z roku 2022.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nastavenie zastúpenia HSCT v jednotlivých ramenách modelu akceptujeme, keďže vychádzajú zo štúdií, z ktorých dáta vstupujú do modelu. Nastavenie je spojené s neistotou, keďže nemusí reflektovať reflektovať klinickú prax na Slovensku a reálny počet následných transplantácií. Potenciálne úpravy by neovplyvnili závery hodnotenia.
- Nastavenie nákladov na HSCT **neakceptujeme**, pretože vychádzajú zo sadzieb DRG roku 2022. Aktualizovali sme ich na rok 2023 (viď Tabuľka 17), čo zníži ICUR o 1,4-tisíc €/QALY voči CHT a 1,2-tisíc €/QALY voči BLI.

Tabuľka 17: Porovnanie nákladov pre HSCT roku 2022 a 2023

Skladba nákladov	Náklady 2022	Náklady 2023
Hospitalizácia: HP (A04A, RV 41,3856) v trvaní 17 – 67 dní a priemeru základných sadzieb 1 722,35 €	71 280,49 €	107 867,84 €
transfúzne prípravky*	1 052,71 €	1 052,71 €
SPOLU	72 333,20 €	108 920,55 €
Následné kontroly	6 889,40 €	10 425,64 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pokladov z FER; [58, 59]

## Korekcia na polovicu cyklu

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

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

## 5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

### Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model pripravený v Exceli, kde výsledok sa prepočítava priamo, bez použitia makier. Excel obsahuje aj makrá, ale tie nie sú potrebné na výpočet ICUR. Zmena údajov prepočítava výsledok okamžite. V Exceli sa orientuje s priemernou obťažnosťou: Excel obsahuje veľa hárkov navyše, najmä s informáciami pre Japonsko, čo je v našom kontexte irelevantné a pôsobí to zmatečne. Taktiež občas sa stáva, že hárky sa zobrazia prázdne (dá sa to vyriešiť otvorením iného hárku a následný návrat na hárku, na ktorom sa nezobrazili informácie). Uvedené nedostatky jemne spomaľujú hodnotenie modelu.

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

### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný farmako-ekonomický model dodaný DR v rámci žiadosti o kategorizáciu. Výsledky základného scenára DR sú uvedené v tabuľke nižšie. Tis-cel je v základnom scenári nákladovo efektívny voči CHT s ICUR 39,8-tisíc €/QALY a voči BLI 41,5-tisíc €/QALY, pričom súčasná prahová hranica je 181-tisíc €.

Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	Tis-cel	CHT	BLI
Roky života (diskontované)	7,59	0,71	2,57
<b>QALY (diskontované)</b>			
EFS	6,34	0,49	1,76
PD	0,45	0,13	0,47
zníženie kvôli NÚ	- 0,09	- 0,04	- 0,07
Zníženie kvôli HSCT	- 0,12	- 0,25	- 0,20
<b>spolu</b>	<b>6,57</b>	<b>0,34</b>	<b>1,96</b>
<b>Náklady (€)</b>			
Prípravná procedúra	5 434	0	0
Liečba	264 804	11 433	73 955
Následná zdravotná starostlivosť	1 081 €	157 €	496 €
Nežiaduce účinky	6 625	0	0
Následná HSCT	17 178	34 174	28 294
Koniec života	2 285 €	3 417 €	3 100 €
<b>spolu</b>	<b>297 408 €</b>	<b>49 181 €</b>	<b>105 845 €</b>
<b>Tis-cel vs.</b>		<b>CHT</b>	<b>BLI</b>
Inkrementálne QALY		6,24	4,62
Inkrementálne náklady (€)		248 227 €	191 564 €
<b>ICUR (€/QALY)</b>		<b>39 809</b>	<b>41 495</b>
Prahová hodnota - násobok *		10	10
Prahová hodnota - v eur *		181 086,42 €	181 086,42 €

\* doplnené NIHO; prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2021.

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

### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že tis-cel je nákladovo efektívny voči komparátoru CHT aj v porovnaní s BLI pri požadovanej úhrade.

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

- Použitie projekcie OS a EFS podľa parametrizovaných kriviek miesto priameho využitia pozorovaných dát; pri komparátoroch naviazanie cez OS HR po obdobie dĺžky trvania štúdie.
- Použitie údajov pre BLI v prípade nepodania infúzie tis-cel pre porovnanie s BLI;
- Úprava kvality života z 0,91 na ■ pre EFS a z 0,75 na ■ pre PD;
- Zavedenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara R, Brazier JE [56] miesto Janssen [53];
- Úprava kvality života v prípade podstúpenia HSCT;
- Úprava dvojitého započítania lymfodeplécie v nákladoch;
- Úprava cien z DRG podľa aktuálneho cenníka 2023 v liečbe tis-cel, CHT, BLI, CRS a HSCT.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, tis-cel dosahuje ICUR voči CHT na úrovni **48 202 €/QALY** a voči BLI **49 919 €/QALY**, a teda je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie pri oboch komparátoroch je **181 086 €/QALY**).

Tabuľka 19: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Tis-cel/CHT <sup>a</sup>	Tis-CEL/BLI <sup>b</sup>	CHT	BLI
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
QALY (diskontované)	Tis-cel/CHT <sup>a</sup>	Tis-CEL/BLI <sup>b</sup>		
EFS	■	■	■	■
PD	■	■	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■	■	■
Zníženie kvôli HSCT	■	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■	■
Náklady (€)	Tis-cel/CHT <sup>a</sup>	Tis-CEL/BLI <sup>b</sup>		
Prípravná procedúra	■	■	■	■
Liečba	■	■	■	■
Následná zdravotná starostlivosť	■	■	■	■
Nežiaduce účinky	■	■	■	■
Následná HSCT	■	■	■	■
Koniec života	■	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■	■
Tis-cel vs.			CHT <sup>a</sup>	BLI <sup>b</sup>
Inkrementálne QALY			■	■
Inkrementálne náklady (€)			■	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>			<b>48 202</b>	<b>49 919</b>
Prahová hodnota - násobok			10	10
Prahová hodnota - v eur			181 086,42 €	181 086,42 €

<sup>a</sup> V prípade, že nedôjde k podaniu infúzie tis-cel model využíva údaje pre CHT

<sup>b</sup> V prípade, že nedôjde k podaniu infúzie tis-cel model využíva údaje pre BLI

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

## Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania 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 20: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa počíta z nej.
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Napriek identifikovanej neistote spojenej s nastaveniami farmako-ekonomického modelu považujeme riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi za nízke vzhľadom na priaznivý výsledok ICUR, ktorý je výrazne pod prahovou hodnotou. Neodporúčame preto od DR žiadať dodatočnú zľavu. Diskusiu k neistote uvádzame nižšie:

- Predpoklad vyliečenia a udržania remisie ochorenia z dlhodobého hľadiska je spojený s neistotou, keďže z pozorovaných dát je to priskoro konštatovať. Použitie 9 násobku všeobecnej mortality od 73 mesiaca môže podhodnotiť mortalitu v praxi. Priemerný počiatkový vek pacienta v modeli je 12 rokov a najbližšie dekády je všeobecná mortalita priemerného pacienta v modeli nízka v porovnaní so starobou, tým pádom je 9-násobok všeobecnej mortality tiež nízky.
- DR v ekonomickom modeli používa proporcionalitu medzi EFS a OS na odhad EFS pri komparátoroch, keďže nemá dostupné dáta pre EFS. Avšak samotná vlastnosť proporcionality bola dokázaná pri chorobe

AML a nebola overovaná v publikácii Parker et al. (2010, [51]), z ktorej sa počíta HR, čo je spojené s neistotou.

#### 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model postavený na parametrizovaných spojených dátach z klinických štúdií ELIANA, ENSIGN a B2101J. Pre štúdiu ELIANA boli v modeli použité staršie dáta (napriek dostupnosti novších dát), DR však v odpovedi na výzvu č.2 preukázal, že podľa novších dát tis-cel dosahuje lepšie výsledky v parametroch účinnosti. Použitie starších údajov DR preto považuje za konzervatívny prístup podhodnocujúci prínos tis-cel, S čím súhlasíme. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Aktualizovali sme tiež ceny jednotlivých výkonov podľa najnovších dostupných dát pre rok 2023.

Tis-cel preukázal klinický prínos voči CHT (+■ QALY) a BLI (+■ QALY), kategorizovanie lieku Kymriah by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s ALL na Slovensku.

Tis-cel pri požadovanej výške úhrady 305 984,82€ (v rámci ústavnej starostlivosti) spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Tis-cel dosahuje podľa NIHO nastavení farmako-ekonomického modelu ICUR voči CHT vo výške **48,2-tisíc €/QALY** a voči BLI vo výške **49,9-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je **181-tisíc €/QALY**.

Výsledok je spojený s neistotou, najmä z dôvodu predpokladu týkajúceho sa vyliečenia pacientov z dlhodobého hľadiska a kvôli spôsobu modelovania EFS u komparátorov. Napriek identifikovanej neistote považujeme riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi za nízke vzhľadom na priaznivý výsledok ICUR, ktorý je výrazne pod prahovou hodnotou. Nepovažujeme preto za potrebné od DR žiadať dodatočnú zľavu z dôvodu neistoty.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Hrubý dopad za liečbu liekom Kymriah pre indikáciu B-ALL v tretí rok od kategorizácie odhadujeme v NIHO scenári dolnej hranice (iba pediatrická populácia) vo výške **839-tisíc eur** a čistý dopad Kymriah pre túto indikáciu bude po zarátaní nahrádzanej liečby vo výške **696-tisíc eur**.

V scenári hornej hranice (pediatrickí + dospelí pacienti) odhadujeme hrubý dopad liečby liekom Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške **2,2-mil. eur** a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby **1,8-mil. eur**.

**Odhadovaný dopad na rozpočet pri indikačnom obmedzení navrhovanom NIHO bude pravdepodobne medzi týmito dvoma scenármi.**

### 6.2. Základný scenár predložený DR

V hodnotení dopadu na rozpočet sa vyjadrujeme iba k dopadu pre populáciu B-ALL pacientov.

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR vychádza z odhadu populácie postaveného na prierezovej kvantitatívnej štúdii realizovanej v lete 2022, na základe ktorej odhaduje ročne 8 vhodných B-ALL pacientov na liečbu tis-cel [1] (viac informácií v časti 3.1.1). Vo výpočte dopadu na rozpočet DR je zahrnutá celá cieľová populácia pacientov pre liek Kymriah, dopad na rozpočet teda predpokladá úhradu tis-cel všetkým 8 odhadovaným pacientom za rok.

Náklady pre výlučne liek Kymriah sú podľa navrhovanej úhrady v rámci ústavnej starostlivosti, nakoľko je liek podávaný počas hospitalizácie (305 984,82 €), pričom náklady na celú liečbu tis-cel vrátane hospitalizácie, leukaferézy, premostujúcej terapie a lymfodeplécie (sprievodné náklady) predstavujú 318 570,05 eur. Náklady na nahrádzanú liečbu boli spočítané ako aritmetický priemer nákladov pre CHT a BLI (42 693,87€). DR predpokladal rovnomerný počet pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 05/2023 (DR predpokladané zaradenie do ZKL). S ohľadom na čas publikovania hodnotenia sme aktualizovali nábeh na júl 2023.

Tabuľka 21: Odhadované počty liečených ALL pacientov podľa DR

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov pre tis-cel	4	8	8	8	8

\*Od 1.7.2023

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

#### 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov s ALL	4	8	8	8	8
Náklady na Kymriah	1 223 939 €	2 447 879 €	2 447 879 €	2 447 879 €	2 447 879 €
Sprievodné náklady**	50 341 €	100 682 €	100 682 €	100 682 €	100 682 €
Hrubý dopad	1 274 280 €	2 548 560 €	2 548 560 €	2 548 560 €	2 548 560 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	170 775 €	341 551 €	341 551 €	341 551 €	341 551 €
Čistý dopad	1 103 505 €	2 207 009 €	2 207 009 €	2 207 009 €	2 207 009 €

\*Od 1.7.2023

\*\* hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Počet pacientov s ALL	8	8	8
Náklady na Kymriah	2 447 879 €	2 447 879 €	2 447 879 €
Sprievodné náklady**	100 682 €	100 682 €	100 682 €
Hrubý dopad	2 548 560 €	2 548 560 €	2 548 560 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	341 551 €	341 551 €	341 551 €
Čistý dopad	2 207 009 €	2 207 009 €	2 207 009 €

\*od 1.7.2023

\*\* hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

Akceptujeme predpoklady o počte pacientov s ALL vhodných na liečbu. Podrobná diskusia o populácii sa nachádza v Kapitole 3.1.1. Akceptujeme tiež pomer komparátorov v nahrádzanej liečbe (1:1) keďže zastúpenie terapie nie je jasné, aj keď pravdepodobne neodzrkadľuje klinickú prax.

**Neakceptujeme** predpoklady nákladov na liečbu a čas nábehu Kymriah. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Náklady na tis-cel, CHT a BLI sú postavené na sadzbách DRG systému z roku 2022, avšak medzičasom boli zverejnené ceny na 2023. V modeli sme aplikovali súčasne platné sadzby na jednotlivé výkony (pozri kapitolu 5.2.6).
- DR predpokladá, že pomer CHT a BLI v nahrádzanej liečbe je 1:1. Avšak klinický odborník tvrdí, že sa skôr preferujú ciele liečby (BLI, IO), čo vnáša miernu mieru neistoty do odhadu čistého dopadu na rozpočet. Keďže však liečba BLI je drahšia ako CHT, ide o konzervatívny odhad z pohľadu DR, a preto ho akceptujeme.
- DR predpokladá nábeh Kymriah od mája 2023, čo neakceptujeme. Vzhľadom na čas publikovania hodnotenia odhadujeme nábeh Kymriah od júla 2023.
- Vo farmako-ekonomickom modeli DR zohľadňoval aspekt, že časť pacientov nedostane infúziu s tis-cel (napr. výrazné zhoršenie stavu pacienta, etc.), avšak v modeli dopadu na rozpočet tento aspekt už nezohľadnil. Aby tento aspekt bol zohľadnený, výpočet nákladov sme upravili nasledovne:
  - Požadovaná/odporúčaná úhrada lieku Kymriah je upravená o počet pacientov, ktorí dostanú infúziu tis-cel (proporcia pacientov 83,7% na základe klinických štúdií tis-cel).
  - Do hrubých nákladov sa započítavajú aj priemerné náklady na CHT a BLI v pomere 1:1, ktoré vzniknú u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu tis-cel (16,3% pacientov).
  - V sprievodných nákladoch je zohľadnené, že pacienti, ktorí nedostanú infúziu s tis-cel, majú ako náklad leukaferézu. U tých pacientov, ktorí dostanú infúziu s tis-cel, v sprievodných nákladoch sú zahrnuté leukaferéza, premostujúca chemoterapia a hospitalizácia s lymfodepléciou a podaním infúzie tis-cel.
- Vzhľadom na NIHO navrhované obmedzenie indikácie sme pripravili 2 scenáre dopadu na rozpočet (scenár dolnej a hornej hranice). Scenár dolnej hranice zahŕňa výlučne pediatrickú populáciu, kde v prvom roku predpokladáme 2 pacientov a v nasledujúcich rokoch 3 pacientov, pričom vychádzame z odhadov DR. Ako scenár hornej hranice uvádzame dopad na rozpočet pre celú populáciu (pediatrickí + dospelí pacienti). Odhadovaný dopad na rozpočet pri indikačnom obmedzení navrhovanom NIHO bude pravdepodobne medzi týmito dvoma scenármi.

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

Pri požadovanej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 305 984,82€ bude v NIHO scenári dolnej hranice (pediatrickí pacienti) hrubý dopad liečby liekom Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške 839-tisíc eur, pričom čistý dopad liečby liekom Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude 696-tisíc eur. V scenári hornej hranice (pediatrickí + dospelí pacienti) odhadujeme hrubý dopad liečby liekom Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške 2,2-mil. eur a čistý dopad po zarátaní nahrádzanej liečby 1,8-mil. eur.



Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice (iba pediatrickí pacienti), rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	2	3	3	3	3
Náklady na liek Kymriah	384 081 €	768 163 €	768 163 €	768 163 €	768 163 €
Náklady na liečbu CHT/BLI u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu Kymriah	11 687 €	23 375 €	23 375 €	23 375 €	23 375 €
Sprievodné náklady**	23 954 €	47 908 €	47 908 €	47 908 €	47 908 €
Hrubý dopad	419 723 €	839 446 €	839 446 €	839 446 €	839 446 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	71 622 €	143 244 €	143 244 €	143 244 €	143 244 €
Čistý dopad	348 101 €	696 201 €	696 201 €	696 201 €	696 201 €

\*od 1.7.2023

\*\* hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár dolnej hranice (iba pediatrickí pacienti), rozpočítané na obdobia

	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Počet pacientov	3	3	3
Náklady na liek Kymriah	768 163 €	768 163 €	768 163 €
Náklady na liečbu CHT/BLI u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu Kymriah	23 375 €	23 375 €	23 375 €
Sprievodné náklady**	47 908 €	47 908 €	47 908 €
Hrubý dopad	839 446 €	839 446 €	839 446 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	143 244 €	143 244 €	143 244 €
Čistý dopad	696 201 €	696 201 €	696 201 €

\*od 1.7.2023

\*\* hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	4	8	8	8	8
Náklady na liek Kymriah	1 024 217 €	2 048 434 €	2 048 434 €	2 048 434 €	2 048 434 €
Náklady na liečbu CHT/BLI u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu Kymriah	31 166 €	62 332 €	62 332 €	62 332 €	62 332 €
Sprievodné náklady	63 878 €	127 756 €	127 756 €	127 756 €	127 756 €
Hrubý dopad	1 119 261 €	2 238 522 €	2 238 522 €	2 238 522 €	2 238 522 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	190 993 €	381 985 €	381 985 €	381 985 €	381 985 €
Čistý dopad	928 268 €	1 856 537 €	1 856 537 €	1 856 537 €	1 856 537 €

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

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Počet pacientov	8	8	8
Náklady na liek Kymriah	2 048 434 €	2 048 434 €	2 048 434 €
Náklady na liečbu CHT/BLI u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu Kymriah	62 332 €	62 332 €	62 332 €
Sprievodné náklady	127 756 €	127 756 €	127 756 €
Hrubý dopad	2 238 522 €	2 238 522 €	2 238 522 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	381 985 €	381 985 €	381 985 €
Čistý dopad	1 856 537 €	1 856 537 €	1 856 537 €

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	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?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Dĺžka (1-2 mesiace) a jednorazové podanie liečby tis-cel môže byť prínosom aj pre príbuzných, v porovnaní s cyklickým podávaním chemoterapie, prípadne BLI/IO počas dlhšieho obdobia. Zlepšenie zdravotného stavu pacienta po liečbe môže mať pozitívny vplyv na opatrovateľov aj vo forme redukcie potrebnej opatery.

Za špecifické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie považujeme nízky počet pacientov (orphan ochorenie).

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník sa vyjadril, že implementácia tis-cel prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta a komunikačnej stratégie, hlavne keď bude pacient prepustený z hospitalizácie po aplikácii CAR-T bunkovej liečby. Podľa klinického odborníka nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardu medicíny, ktorá je používaná v zahraničí. U lekárov starajúcich sa o B-ALL pacientov môže teda nekategorizovanie lieku

Kymriah podporiť frustráciu zo zostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Kymriah na vzťah lekára a pacienta.

### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie lieku Kymriah ukrojí časť finančných zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP), ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet je diskutovaný v časti 6.

Špecializované centrá na podanie gébovej terapie budú v Bratislave, cestovanie a náklady s tým spojené môžu byť bariérou pre pacientov z iných regiónov.

Pacienti s bydliskom veľmi vzdialeným od centra alebo so sociálne znevýhodnených skupín môžu mať podľa odborníka problém s dopravou.

## 7.2. Organizačné aspekty

### 7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

V súčasnosti je štandardom liečby R/R B-ALL záchranná chemoterapia, terapia blinatumomabom alebo inotuzumab ozogamicínom s následnou alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek (ak je to možné). Liečba je založená na cyklickom podávaní liečby prevažne intravenóznou cestou v rámci ambulantnej/ústavnej starostlivosti, hlavne zo začiatku (prvé cykly podania, indukčná fáza chemoterapie) je potrebná hospitalizácia pacienta z dôvodu očakávaných nežiaducich účinkov a možných komplikácií.

Tis-cel je podávaný v i.v. forme zdravotníckym pracovníkom v špecializovanom akreditovanom centre. DR predpokladá podanie liečby výlučne v rámci hospitalizácie pacienta. Pred podaním liečby pacient podstupuje leukaferézu (odber leukocytov) za účelom výroby lieku, DR predpokladá podľa vyjadrení odborníkov leukaferézu v rámci hospitalizácie u 100 % prípadov. Počas výroby lieku môže byť pacientovi podaná premostovacia terapia (najčastejšie chemoterapia) na stabilizáciu ochorenia. Krátko pred podaním tis-cel môže byť u časti pacientov podaná lymfodeplečná liečba (kombinácia cyklofosfamidu s fludarabínom) ako príprava pred infúziou tis-cel. Lymfodeplécia a následné podanie terapie tis-cel podľa prieskumu DR sa predpokladá v rámci jedného hospitalizačného prípadu (u 100% pacientov). Po podaní liečby je potrebné dôsledné monitorovanie pacienta z dôvodu možných závažných nežiaducich účinkov a komplikácií. Pre podanie liečby a následné sledovanie pacienta je odporúčaná hospitalizácia pacienta (aspoň prvých 14 dní podľa EBMT, 10 dní podľa SPC) [19, 20]. Pred podaním liečby musí byť dostupný na pracovisku tocilizumab z dôvodu liečby CRS. Liečba tis-cel vyžaduje osobitné zaškolenie zdravotníckeho personálu. Výhodou je jednorazové podanie liečby (odhliadnuc od prípravnej fázy), pacient nemusí následne dochádzať pravidelne do nemocnice kvôli podaniu liečby ako pri chemoterapii/cieľovej liečbe.

Podľa klinického odborníka tis-cel predstavuje potenciálne kuratívnu stratégiu u infaustných pacientov.

Vyliečenie pacienta predmetnou liečbou by mohlo čiastočne znížiť mieru indikovaných transplantácií krvotvorných buniek. Časť pacientov po liečbe tis-cel podstúpila následnú transplantáciu krvotvorných buniek, reálna miera potrebných následných transplantácií je neistá.

### 7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa hradená liečba môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava a na Klinike detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava. Liek môže predpísať hematológ alebo onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník sa vyjadril, že by nové liečivo malo byť predpisované v hematologických centrách, ktoré realizujú transplantáciu krvotvorných buniek. Odborník tiež potvrdil, že by liečivo mali predpisovať hematológovia a onkológovia. Ako potrebný uviedol trénovaný personál na liečbu akútnych leukémií a ich komplikácií, dostupnú jednotku intenzívnej starostlivosti a oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny.

Výber vhodného pacienta na liečbu je pri CAR-T terapii veľmi dôležitý, kritériá pre selekciu vhodných pacientov na liečbu CAR-T bunkami boli publikované v roku 2021 v odporúčaní EBMT, JACIE a EHA [20]. Odporúča sa zhodnotenie vhodnosti pacienta na liečbu multidisciplinárnym tímom (hematológovia, onkológovia, experti na

bunkovú terapiu) v špecializovanom centre. Potrebné je dôsledne zvážiť pacientovu anamnézu, stav ochorenia/zdravotný stav a výkonnostné skóre s ohľadom na toleranciu liečby. Podľa DR bude indikácia každého pacienta v podmienkach na Slovensku schválená indikačnou komisiou v špecializovanom centre.

### **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Podľa zástupcov britskej pacientskej organizácie Bloodwise je najväčším prínosom technológie ďalšia šanca na dosiahnutie remisie ochorenia. Oslovený pacient po liečbe tis-cel popisoval nižšiu mieru nežiaducich účinkov oproti chemoterapii. Ako výhodu popisoval aj dĺžku liečbu v porovnaní s chemoterapiou (niekoľko týždňov oproti mesiacom). Pacient tiež uviedol, že liečba bola lepšia aj z psychologického hľadiska, keďže účinok nastúpil rýchlo (rýchle dosiahnutie remisie) [11, str. 325 - 332].

Britská pacientska organizácia Leukaemia Care popisuje podobné prínosy terapie, hlavne v rýchlom dosiahnutí remisie, potrebe iba jednej infúzie liečby, vysokej miery liečebnej odpovede, predĺžení života a lepšej kvalite života. Ako nevýhody liečby uvádzajú nežiaduce účinky u významného počtu pacientov, vrátane neurologickej toxicity a CRS, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Pacienti môžu mať podľa pacientskej organizácie obavy ohľadom dlhodobých dôsledkov génovej terapie alebo budúcich tehotenstiev u liečených žien [11, str. 334 – 341].

#### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Klinický odborník uviedol, že liečba akútnych leukémií musí byť pre incidenciu a náročnosť procesov centralizovaná. Pacienti s bydliskom veľmi vzdialeným od centra alebo so sociálne znevýhodnených skupín môžu mať problém s dopravou, odborník popísal potrebu individuálnej dopravy vzhľadom na imunodeficienciu týchto pacientov. Klinický odborník tiež uviedol, že pacienti so zlou adhérenciou k liečbe predstavujú skupinu ohrozenú smrteľnými komplikáciami, lebo nedodržiavajú liečebné pokyny a režim. Pacienti s ťažšou komorbiditou a v zlom výkonnostnom stave nie sú podľa vyjadrenia odborníka na agresívne protokoly indikovaní.

#### **7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016) [11]**

Pacient nominovaný pacientskou organizáciou Leukaemia Care, ktorý podstúpil liečbu tis-cel, popísal rýchle zotavenie po liečbe a významné zlepšenie jeho každodenného života po dosiahnutí remisie - pacient po liečbe tis-cel neužíva iné lieky, pracuje, športuje a pod.

#### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Liečba tis-cel je spojená so závažnými rizikami, s ktorými má byť pacient oboznámený pred začiatkom liečby. Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky a komplikácie spojené s liečbou liekom Kymriah je potrebné, aby pacient dostatočne porozumel liečbe a príprave na liečbu, potrebe následného sledovania a hospitalizácie, nutnosti sa zdržiavať v blízkosti centra, kde bola liečba podaná, informovania ošetrojúceho lekára v prípade výskytu nežiaducich účinkov po prepustení z nemocnice a pod.

#### **7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [19]**

Tis-cel sa v indikácii B-ALL podáva pediatrickým a mladým dospelým pacientom (do 25 rokov). Podľa SPC sú skúsenosti s liekom obmedzené v pediatrickej skupine vo veku do 3 rokov, neboli však pozorované rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti medzi rôznymi vekovými podskupinami. S použitím tis-cel u pacientov s aktívnou leukémiou CNS sú len obmedzené skúsenosti (štyria pacienti v štúdiu B2101J, traja dosiahli CR alebo CRi), pomer rizika a prínosu tis-cel u tejto populácie nebol stanovený. Vzhľadom na riziká spojené s liečbou sa má podľa SPC liečba oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (hlavne pľúcne reakcie, srdcové reakcie alebo hypotenzia) na predchádzajúce chemoterapie.
- Aktívna nevládnutá infekcia.
- Aktívna reakcia štepu proti hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD).
- Významné klinické zhoršenie leukemickej záťaže po lymfodeplečnej chemoterapii.

Tis-cel sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Nie je známe, či môže tis-cel prechádzať cez placentu a spôsobiť fetálnu toxicitu, štúdie za týmto účelom neboli vykonané. Tehotenstvo po liečbe tis-cel sa má prediskutovať s ošetrujúcim lekárom. Gravidné ženy, ktoré dostali tis-cel, môžu mať hypogamaglobulinémiu.

Nie je známe, či sa bunky tis-cel vylučujú do materského mlieka, dojčiace ženy je potrebné poučiť o riziku pre dieťa. Po podaní tis-cel je dojčenie potrebné prediskutovať s ošetrujúcim lekárom.

## **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 ošetrujúcim 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.

### **7.4.3. Neplnoleté a nespôsobilé osoby**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov a spočívajú vo vymedzení pojmu neplnoletá a nespôsobilá osoba, ako i okruhu osôb, ktoré môžu byť o zdravotnom stave neplnoletého či nespôsobilého informované a za akých podmienok. Cieľom by malo byť uchopenie problematiky jednanja za inú osobu (pacienta) a právne dôsledky neudelenia súhlasu za neplnoleté a nespôsobilé osoby, ako i možností právnej ochrany takýchto osôb.

### Autori

Vedúci projektu (kapitoly 1-4, 7):

MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu (kapitoly 5, 6):

Daniel Kozák, M.Sc.

Autori (kapitoly 1-4, 7):

Mgr. Marek Juračka

Autori (kapitoly 5, 6):

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD., Mgr. Marek Juračka

### Podpora

Interná kontrola:

MUDr. Matej Palenčár

Klinickí odborníci:

████████████████████

Pacientske organizácie:

Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z oslovených pacientskych organizácií.

### Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

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

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juracka M., Seliga L., Palencar M., Kozak D.; Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 21A; 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 odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### Vyhlasenie

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](http://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 Kymriah a jeho prílohy; ID konania 26433; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26433>.
- [2] UpToDate; Horton M. T. et al.; Prognostic factors and risk group stratification for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents; 2022; použité v 09/2022; z odkazu: [https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-and-risk-group-stratification-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=ALL&topicRef=6245&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-and-risk-group-stratification-for-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoblastic-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=ALL&topicRef=6245&source=see_link)
- [3] Orphanet, ALL, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=3732&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=ALL&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Acute-lymphoblastic-leukemia&title=Acute%20lymphoblastic%20leukemia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3732&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ALL&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Acute-lymphoblastic-leukemia&title=Acute%20lymphoblastic%20leukemia&search=Disease_Search_Simple)
- [4] Bernt K.M., Hunger S.P., Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol.* 2014;4:54. 2014. doi:10.3389/fonc.2014.00054
- [5] NCZI, Národný onkologický register, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia>
- [6] Kolenová A., Mahokusová M., Výskyt B-bunkovej akútnej lymfoblastovej leukémie (B-ALL) u detí na Slovensku roku 2022, dostupné 09/2022 z odkazu: <http://hematology.sk/docs/Epidemiologia%20B-ALL%20deti%202022.pdf>
- [7] American cancer society, Risk Factors for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- [8] Cancer Research UK, Acute lymphoblastic leukaemia (ALL), dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/about>
- [9] Juraj Kaušitz, Dalibor Ondruš a kolektív: Špeciálna onkológia Bratislava: SOLEN, s. r. o., knižná edícia MEDUCA, 2020, 712 s. ISBN 978-80-89858-18-7.
- [10] Cancer Research UK, Acute lymphoblastic leukaemia survival statistics, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/survival>
- [11] NICE, Committee Papers, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years [ID1167], dostupné 09/2022 z odkazu <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/evidence/committee-papers-pdf-6653240173>
- [12] ESMO, Acute Lymphoblastic Leukaemia: Esmo Clinical Practice Guidelines, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/acute-lymphoblastic-leukaemia>
- [13] NCCN, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients>
- [14] NCCN Clinical Practice Guidelines, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, NCCN evidence blocks, Ver. 2, 2021
- [15] Vranovský A., Kolenová A., Súčasné indikácie CAR T-bunkovej liečby, *Onkológia (Bratisl.)*, 2021;16(1):55-61
- [16] Brown A. P. et al., Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network NCCN* vol. 19.9 1079-1109. 20 Sep. 2021, doi:10.6004/jnccn.2021.0042
- [17] Doubek M., Mayer J. et al., Léčebné postupy v hematológii - aktualizace 2022, ČHS ČLS JEP, ISBN 978-80-270-8240-7, s. 285-289, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/05/Doporuceni\\_CHS\\_CLS\\_JEP-Cervena\\_kniha-2022-05-08.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/05/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha-2022-05-08.pdf)
- [18] EMA, Kymriah, dostupné 29/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
- [19] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Kymriah, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_sk.pdf)
- [20] Hayden J.P., et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) . *Annals of Oncology*, 2022, ISSN: 0923-7534, Vol: 33, Issue: 3, Page: 259-275, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04876-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04876-6/fulltext)
- [21] Vranovský A., CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?, *Onkológia (Bratisl.)* 2020;15(3):190-194
- [22] NIC, Dictionary of Cancer Terms, CAR-T cell therapy, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>
- [23] EMA, Blincyto, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
- [24] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Blincyto, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_sk.pdf)

- [25] Zoznam kategorizovaných liekov, Časť B: Indikačné obmedzenia, dostupné 02/2023 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202302>
- [26] EMA, Besponsa, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>
- [27] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Besponsa, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_sk.pdf)
- [28] NCZI, Účet poistenca, rok 2021, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [29] NCZI, Datasetsy spotreby humánných liekov v Slovenskej republike, 1.-4. kvartál 2021, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba\\_humannych\\_liekov\\_zdravotnickych\\_pomocok\\_dietetickych\\_potravin\\_SR/Pages/Datasetsy-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potravin_SR/Pages/Datasetsy-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx)
- [30] MZ SR, Zoznam liekov s úradne určenou cenou 1.8.2022 – 31.8.2022, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202208-lieky>
- [31] NCZI, Datasetsy spotreby humánných liekov v Slovenskej republike, 1.-2. kvartál 2022, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba\\_humannych\\_liekov\\_zdravotnickych\\_pomocok\\_dietetickych\\_potravin\\_SR/Pages/Datasetsy-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potravin_SR/Pages/Datasetsy-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx)
- [32] EMA, RoActemra, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
- [33] EMA, public assessment report, Kymriah, Procedure No. EMEA/H/C/004090/0000, dostupné 01/2023 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [34] NICE, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years, Technology appraisal guidance, 2018, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/resources>
- [35] SÚKL, Kymriah, Ceny a úhrady, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0223074&tab=prices>
- 36 ClinicalTrials.gov, Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626495?term=Phase+I%2FIIA+Study+of+CART19+Cells+for+Patients+With+Chemotherapy+Resistant+or+Refractory+CD19%2B+Leukemia+and+Lymphoma+%28Pedi+CART19%29&draw=2&rank=1>
- 37 ClinicalTrials.gov, Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients (ENSIGN), dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02228096?term=tisagenlecleucel&cond=B-cell+Acute+Lymphoblastic+Leukemia&draw=2&rank=4>
- [38] ClinicalTrials.gov, Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients (ELIANA), dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02435849?term=tisagenlecleucel&cond=B-cell+Acute+Lymphoblastic+Leukemia&draw=1&rank=6>
- [39] Rives S. et al., Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): final analyses from the ELIANA study, HemaSphere: June 2022 - Volume 6 - Issue - p 13-14, dostupné 11/2022 z odkazu: [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/s112\\_tisagenlecleucel\\_in\\_pediatic\\_and\\_young.13.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/s112_tisagenlecleucel_in_pediatic_and_young.13.aspx)
- [40] Maude L. S., Grupp A. S. et al., An updated analysis of tisagenlecleucel in pediatric/young adult patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in a US multicenter clinical trial (ENSIGN), EHA e-poster, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214670/shannon.maude.an.updated.analysis.of.tisagenlecleucel.in.pediatic.young.adult.html>
- [41] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-945., dostupné 01/2023 z odkazu: <https://link.springer.com/article/10.2165/11538370-000000000-00000>
- [42] von Stackelberg A. et al., Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia, *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 36 (December 20, 2016) 4381-4389, dostupné 01/2023 z odkazu: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.3301>
- [43] von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Jan 2011;47(1):90-97, dostupné 01/2023 z odkazu: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(10\)00904-4/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(10)00904-4/fulltext)
- [44] Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Report and Long-Term Survival Follow-Up From the Randomized, Phase 3 INO-VATE Study, *Cancer*. 2019 Jul 15;125(14):2474-2487, dostupné 01/2023 z odkazu: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32116>
- [45] EMA, Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, EMEA/H/C/004090/P46/011, str. 20, dostupné 11/2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-p46-011-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-p46-011-epar-assessment-report_en.pdf)



- [46] Laetsch W. T. et al., Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial, *The Lancet Oncology*, Volume 20, Issue 12, P1710-1718, 2019, dostupné 11/2022 z odkazu: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30493-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30493-0/fulltext)
- [47] Gemeinsamer-Bundesausschuss. Dossierbewertung für Orphan Drugs: Blinatumomab. 2019; dostupné 01/2023 z odkazu: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Blinatumomab\\_ALL-D-397.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf)
- [48] Maude L. S., Laetsch T.W. et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia, *N Engl J Med*. 2018 February 01; 378(5): 439–448, dostupné 11/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmoa1709866>
- [49] CADTH optimal use report, Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-clinical-report\\_jan2019.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-clinical-report_jan2019.pdf)
- [50] Schlenk RF, Döhner H, Döhner K, et al. Event-free survival is a surrogate for overall survival in patients treated for acute myeloid leukemia: *Am Soc Hematology*, 2015.
- [51] Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-2017
- [52] Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK. Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: the thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(5):790-797.
- [53] Janssen B. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Springer. 2014.
- [54] Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3971-3978.
- [55] Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor. *Cancer*. 2003;97(3):592-600.
- [56] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [57] Felder-Puig RdG, A; Waldenmair, M; Norden, P; Winter, A; Gadner, H; Topf, R. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:119-26.
- [58] DRG, Základné sadzby pre rok 2023, [https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne\\_sadzby\\_2023?id=243](https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243).
- [59] DRG, Katalóg prípadových paušálov, <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>.
- [60] Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(9):80.

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup klinického odborníka

Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou, ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.

<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 <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nekladajte 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.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	[REDACTED]
<b>Názov organizácie</b>	[REDACTED]
<b>Pracovná pozícia</b>	[REDACTED]
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<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):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Odpovede – pre akútne leukémie - kompletná hematologická remisia (CR), ostatné parametre – trvanie remisie, prežívanie bez relapsu (progresion free survival/ relapse free survival),

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky 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>prežívanie bez udalosti (EFS), celkové prežívanie (overall survival - OS), kvalita života</p> <p>2. U dospelých s RR ALL je pri použití štandardnej záchranej chemoterapie miera remisie 18 až 45 %, ale jej trvanie je zvyčajne veľmi krátke. Druhú CR dosiahne len 44-45 % pacientov. Medián celkového prežitia pacientov s RR ALL sa pohybuje v rozmedzí od 2 do 6 mesiacov a miera prežitia 3 až 5 rokov je nižšia ako 10%. Z mojej klinickej praxe predstavuje relaps ALL klinicky veľmi závažný medicínsky problém a prognóza skoro všetkých pacientov je infaustná. Už aj hypotetické zlepšenie miery CR na 60% a 5 ročného OS na 30% by predstavovalo významný prínos pre pacientov. V algoritme ALL zase predĺženie PFS alebo EFS znamená pre pacienta možnosť podstúpiť napr. alogénnu TKB, ak iniciálne nebol transplantovaný.</p> <p>3. Tisa-cel v liečbe ALL dosahuje viac ako 81% KR. U 79 pacientov liečených v štúdiu bola miera päťročného celkového prežitia (OS) 55 % (95 % CI, 43-66), zatiaľ čo medián prežitia bez udalosti (EFS) u pacientov v remisii do troch mesiacov infúzie bol 43,8 mesiaca. U pacientov v remisii bola miera päťročného prežitia bez relapsu (RFS) 44 % (95 % CI, 31-56). Tieto výsledky považujeme za klinicky veľmi významné vzhľadom k vyššie uvedenému v bode 2 a liek predstavuje salvage prístup s možnosťou dosiahnutia dlhodobej remisie.</p>
<p><b>A0023</b></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. Pacienti: 1 detský pacient + 2-3 mladí dospelí pacienti/ ročne</p> <p>2. Nedokážeme spoľahlivo identifikovať pacienta, odhadujeme podľa rizika a LDH (kinetika ochorenia)</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nie je dostupné.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></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>2.1 Z akých intervencií/režimov pozostáva záchranná</p>	<p>1. Klinické príznaky sú podľa manifestácie ALL – od diferenciálnej diagnostiky febrilného stavu, leukocytózy, lymfadenopatie v rôznych etážach (periféria, tumor mediastína a pod.) až po infiltráciu CNS. Pacient väčšinou prichádza od rajónneho hematológa, niekedy od ORL, infektológa. Realizujeme komplexné vyšetrenie kostnej drene (morfológia, fenotyp, genetika +- trepanobiopsia KD), niekedy biopsiu lymfatickej uzliny.</p> <p>2. Blinatumomab (vhodnejší v prípade postihnutia kostnej drene) a inotuzumab ozogamicín +- hyperC-VAD (preferujeme v prípade extranodálnych postihnutí). Liečbu sprevádza intra-thekálna profylaxia pre vysoké riziko invázie do CNS.</p>

<p>(salvage) chemoterapia v SK klinickej praxi?</p> <p>2.2 Je záchranná chemoterapia podávaná kompletne počas hospitalizácie (28 dní/1 cyklus)?</p> <p>2.3 Odlíša sa v 2. a ďalšej línii liečba pediatrických pacientov a mladých dospelých pacientov (do 25 r)? Ak áno, popíšte prosím hlavné rozdiely.</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>2.1 Salvage chemoterapia (CHT) predstavuje buď režim ida-FLAG (idarubicín, fludarabín, cytozín-arabinozid), FLAG alebo hyper C-VAD/MA (cyklofosamid, vinkristín, adriamycín, dexametazón, metotrexát, cytozín-arabinozid).</p> <p>V súčasnosti preferujeme vyššie uvedenú cieľovú liečbu +- CHT pre jej vyššiu efektivitu – ORR a PFS s možnosťou „bridge to transplant“.</p> <p>2.2 Prvý cyklus CHT je indukcia a pacient musí byť hospitalizovaný, lebo dochádza k liečbou indukovanou očakávanou ťažkej apláziou s potenciálnymi komplikáciami. V prípade ďalších cyklov pri dobrej hemopoéze pacienta intermitentne prepúšťame a prichádza podľa klinickej situácie. Podobný priebeh je aj pri cieľovej liečbe.</p> <p>2.3 Nie</p> <p>3. Snahou odbornej skupiny pre leukémiu je zjednotiť centrá SR pre dospelých pacientov a asi posledné 2 roky aplikujeme všetci nemecký protokol GMALL 7/2003 aj s MRD monitoringom. Pediatri sú inkorporovaní v medzinárodnej skupine a zapojení v klinických štúdiách v rámci Európy už dlhodobo.</p> <p>4. Neaplikovateľné – podľa stavu – paliácia alebo aj 2. alogénna TKB pri výbornom výkonnostnom stave.</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>1. výroba lymfocytov na OLH KOH (oddelenie laboratórnej hematológie)</p> <p>2. podávanie CAR-T na transplantáčnej jednotke OOH I KOH</p> <p>3. liečba leukémií na OOH II KOH</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Liečba akútnych leukémií musí byť pre incidenciu a náročnosť procesov centralizovaná. Pacienti s bydliskom veľmi vzdialeným od centra alebo so sociálne znevýhodnených skupín môžu mať problém s dopravou. V širokej verejnosti nie je problematika ich imunodeficiencie známa. Dokonca reprezentantom z Ministerstva práce a sociálnych vecí som bola pri jednej konferencii konfrontovaná s otázkou, prečo majú nárok na individuálnu dopravu.</p> <p>Pacienti so zlou compliance k liečbe predstavujú skupinu ohrozenú smrteľnými komplikáciami, lebo nedodržiavajú liečebné pokyny a režim.</p> <p>Pacienti s ťažšou komorbiditou a v zlom výkonnostnom stave nie sú na agresívne protokoly indikovaní.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie,</p>	<p>Implementácia liečiva prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta a komunikačné stratégie, hlavne keď bude prepustený z hospitalizácie po aplikácii CAR-T.</p>

<p>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.</p>	<p>Akútne leukémie majú síce v portfóliu liečby cieľové molekuly, imunokonjugáty a aj bišpecifické protilátky, ale nová technológia priniesie nové sprievodné javy. Nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardnej medicíny západného typu.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematologické centrá, ktoré realizujú autológnu transplantáciu KD – hematológ, onkológ. Trénovaný personál na liečbu AL a ich komplikácií, dostupná JIHS a OAIM.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedostatok hematologických lôžok v centrách</li> <li>• Nevybudované JIHS alebo nedostatok lôžok na JIHS</li> <li>• Nedostatok hlavne zdravotných sestier a zlý systém vzdelávania sestier – zlúčenie špecializácie pre JIS s OAIM špecializáciou. JIHS nepotrebuje celé OAIM vzdelanie, hematológia má úplne iné špecifiká. V tejto situácii je nemožné doplniť stav personálu a už vôbec založiť nové oddelenie.</li> <li>• V DRG nie sú relevantne nastavené kritériá úhrady poskytnutej zdravotnej starostlivosti.</li> </ul>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciálne kuratívna stratégia u infaustných pacientov</li> <li>• Po aplikácii (a doznení akútnych reakcií) lepšia kvalita života pacientov v porovnaní s CHT</li> <li>• Zlepšovanie našej úrovne poskytovania zdravotnej starostlivosti</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

## **9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov**

Do hodnotenia sme nedostali vstup od odborných organizácií a klinických odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

## **9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov**

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskych organizácií bez konfliktu záujmov. V hodnotení sú preto použité vstupy patientskych organizácií Bloodwise a Leukaemia Care, ktoré boli súčasťou hodnotenia NICE pre tiscel v rovnakej indikácii [11].

## **9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov**

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskych organizácií s konfliktom záujmov.

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tisagenlekleucel v predmetnej indikácii (B-ALL) komunikovali prostredníctvom dvoch výziev na opravu a e-mailovej komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Výzva na opravu číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 20.12.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 18.01.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť porovnanie výsledkov účinnosti a bezpečnosti tisagenlekleucelu voči komparátoru inotuzumab ozogamicín (IO).	DR nedoplnil vyžiadané porovnanie s odôvodnením, že nie je možné navzájom porovnať tis-cel a IO ani nepriamymi metódami ako je MAIC vzhľadom na výrazné rozdiely v demografickom zložení populácií v registračných štúdiách s IO a tis-cel.	Odpoveď neakceptujeme. Zdôvodnenie náročnosti vykonania potrebného nepriameho porovnania akceptujeme, ale NIHO má za to, že je možné potrebné nepriame porovnanie vytvoriť s primeranou mierou neistoty plynúcou z jeho metodologickej náročnosti. Konštatujeme preto, že účinnosť tis-cel v porovnaní s IO ostáva nepreukázaná.
Doplniť nepriame porovnanie MAIC (Matching-adjusted indirect treatment comparisons), ktoré bolo použité na určenie hodnôt Hazard Ratio (HR) na porovnanie účinnosti komparátorov blinatumomab (BLI) a záchranná chemoterapia (CHT) voči tisagenlekleucelu v ukazovateli celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS).	DR doplnil predmetné MAIC porovnanie.	Odpoveď akceptujeme.

### Výzva na opravu číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 24.01.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 21.2.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
1. Doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie dáta zo štúdie ELIANA (data cut-off 24.09.2021 alebo v prípade dostupnosti novšie). Ide najmä o dáta pre EFS a OS.	DR dáta neaktualizoval, ale preukázal lepšie výsledky novších dát v porovnaní s dodanými dátami. DR použitie starších dát v modeli považuje za konzervatívny prístup podhodnocujúci účinnosť tis-cel.	Odpoveď akceptujeme.
2. Do modelu zapracovať aktualizované MAIC porovnanie so zahrnutím najnovších dát zo štúdie ELIANA.	DR nezpracoval do modelu aktualizované MAIC porovnanie. DR to odôvodnil tým, že aktualizované MAIC porovnanie nebolo možné realizovať z časových dôvodov. Aktualizácia MAIC na zahrnutie najnovších dát zo štúdie ELIANA by podľa DR zlepšila parametre nepriameho porovnania. Použitie starších údajov DR považuje za konzervatívne.	Odpoveď akceptujeme.
3. Doplniť do nákladovej efektívnosti scenár, ktorý upravuje farmako-ekonomický model o body uvedené nižšie. Poznámka: scenár má obsahovať zapracované body 1 a 2.  a. Pre OS a EFS tisagenlekleucelu počas časového úseku, ktorý je	DR doplnil scenár podľa požiadaviek NIHO.	Odpoveď akceptujeme.

<p>pokrytý K-M dátami, využiť parametrizačnú krivku namiesto K-M dát podľa najvhodnejšej parametrizácie. Výber parametrizácie je potrebné odôvodniť cez AIC, BIC kritéria, vizuálny fit a klinickú plauzabilitu. V následnom časovom úseku využiť krivku všeobecnej mortality upravenú o SMR (standard mortality ratio) = 9,05.</p> <p>b. Krivky OS a EFS komparátorov projektovať na základe MAIC výsledkov voči zvolenej parametrizácii Kymriah (z bodu a) na celom časovom úseku, na ktorom sú k dispozícii K-M dáta pre tisagenlecleucel. V následnom časovom úseku využiť všeobecnú mortalitu upravenú o SMR = 9,05.</p>		
<p>4. Doplniť model dopadu na rozpočet na kategorizačný portál MZ.</p>	<p>DR doplnil model dopadu na rozpočet na kategorizačný portál MZ.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

*Emailová komunikácia – žiadosť o súčinnosť*

<p>Požadované doplnenie dátum poslania: 10.02.2023</p>	<p>Odpoveď DR dátum odpovede: 10.02.2023</p>	<p>Vyhodnotenie odpovede DR</p>
<p>Požiadanie o aktualizovanie emailovej adresy na kontaktnú osobu oprávnenú konať v mene DR.</p>	<p>Aktualizovaná emailová adresa bola doručená.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

*Emailová komunikácia – žiadosť o súčinnosť*

<p>Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.02.2023</p>	<p>Odpoveď DR Dátum odpovede: 22.02.2023</p>	<p>Vyhodnotenie odpovede DR</p>
<p>Objasnenie spôsobu úhrady lieku Kymriah v SK podmienkach</p>	<p>Model predpokladá úhradu len tým pacientom, ktorým bude liek podaný.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Podrobnejšie vysvetlenie procesu indikácie pacienta na liečbu a schválenia liečby na Slovensku.</p>	<p>DR uviedol popis veľmi podobný tomu z požadovanej indikácie.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme, aj keď sme očakávali podrobnejší popis procesu než len prepis indikačného obmedzenia.</p>