

Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby

Hodnotenie zdravotníckej technológie

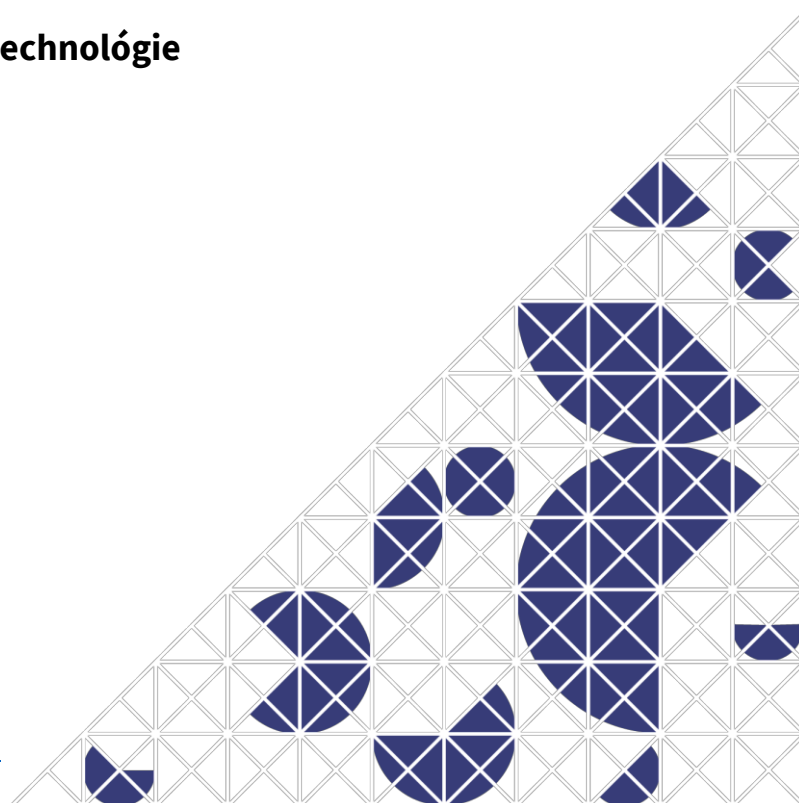
Číslo žiadosti:
26433

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: 21B /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	21
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	27
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	27
4.2. Klinická účinnosť.....	28
4.3. Bezpečnosť.....	37
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	39
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	42
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	42
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	42
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	52
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	55
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	56
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	56
6.2. Základný scenár predložený DR	56
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	60
7.1. Etická analýza	60
7.2. Organizačné aspekty	61
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	62
7.4. Právne aspekty.....	63
8. Zdroje.....	66
9. Apendix	69
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	69
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	72
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	72

9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov	72
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	79

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	10
Tabuľka 2: Medzinárodný prognostický index (IPI)	17
Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek (aaIPI)	17
Tabuľka 4: Liečba relapsov DLBCL podľa odporúčaní Českej hematologickej spoločnosti	19
Tabuľka 5: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby.....	22
Tabuľka 6: Kombinovaná chemoterapia – dávkovanie porovnávannej liečby.....	23
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 8: Vybrané patientske charakteristiky v štúdiách JULIET a A2101J	30
Tabuľka 9: OS výsledky nepriameho porovnania v populácii FAS	32
Tabuľka 10: OS výsledky nepriameho porovnania v populácii ITT	33
Tabuľka 11: Výsledky klinických štúdií JULIET a A2101J v ukazovateľoch morbidít.....	35
Tabuľka 12: ORR výsledky nepriameho porovnania v populácii FAS.....	35
Tabuľka 13: ORR výsledky nepriameho porovnania v populácii ITT.....	35
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	45
Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	47
Tabuľka 16: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	49
Tabuľka 17: Náklady na liečbu tis-cel	50
Tabuľka 18: Náklady na liečbu CHT, R-DHAP	51
Tabuľka 19: Náklady na nežiadúce účinky – predĺženie hospitalizácie kvôli CRS	51
Tabuľka 20: Náklady na následnú liečbu	52
Tabuľka 21: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	54
Tabuľka 22: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR, aktualizované o nábeh v júli 2023	56
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	57
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	57
Tabuľka 25: Percentuálne navýšenie počtu pacientov v nadchádzajúcich rokoch.....	58
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	58
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	59

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčaný liečebný algoritmus R/R DLBCL podľa ASTCT	20
Obrázok 2: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené)	23
Obrázok 3: Dizajn štúdie JULIET	29
Obrázok 4: Výber vzorky pacientov zo štúdie CORAL	31
Obrázok 5: OS v štúdií JULIET (medián sledovania 40,3 mesiaca) v populácii pacientov, ktorým bol podaný tis-cel	32
Obrázok 6: Porovnanie OS v štúdiách JULIET a CORAL pre populáciu FAS.....	33
Obrázok 7: Porovnanie OS v štúdiách JULIET a CORAL pre populáciu ITT.....	34
Obrázok 8: Pozorované PFS po podaní tis-cel v štúdií JULIET (medián sledovania 40,3 mesiaca)	34
Obrázok 9: Výsledky v ukazovateli kvalita života v štúdií JULIET u pacientov s odpoveďou na liečbu (FACT-G)	36
Obrázok 10: Výsledky v ukazovateli kvalita života v štúdií JULIET u pacientov s odpoveďou na liečbu (SF-36)	36
Obrázok 11: Bezpečnostné výsledky štúdie JULIET (medián sledovania 14 mesiacov)	38
Obrázok 12: Porovnanie PFS zo základného scenára s PFS z najnovších dát	44
Obrázok 13: Porovnanie OS zo základného scenára s OS z najnovších dát.....	44
Obrázok 14: Prehľad parametrizácií pre ukazovateľ OS počas prvých 40 mesiacov).....	46
Obrázok 15: Projekcie OS kriviek a KM-dát pre tis-cel a CHT	46

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií pre ukazovateľ PFS pre tis-cel.....	48
Obrázok 17: Prehľad projekcií PFS pre tis-cel a CHT, KM dáta pre tis-cel.....	48

Použité skratky

aalPI	Age-adjusted International prognostic index - Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AlloSCT	Allogeneic stem cell transplantation - Alogénna transplantácia krvotvorných buniek
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy - Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu
AutoSCT	Autologous Stem Cell Transplantation - Autológna transplantácia krvotvorných buniek
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukaemia - B-bunková akútna lymfoblastová leukémia
BIC	Bayesian information criterion - Bayesiánske informačné kritérium
CAR	Chimeric antigen receptor - chimérický receptor antigénu
CI	Confidence interval - interval spoľahlivosti
CNS	Centrálny nervový systém
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CRS	Cytokine release syndrome - syndróm uvoľňovania cytokínov
CT	Computer tomography - Počítačová tomografia
ČHS	Česká hematologická spoločnosť
ČLS JEP	Česká lekárska spoločnosť Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma - Difúzny veľkobunkový lymfóm B-buniek
DOR	Duration of response - trvanie remisie
DPH	Daň z pridanej hodnoty
DR	Držiteľ registrácie
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation - Európska spoločnosť pre transplantáciu kostnej drene
EBV	Epstein Barrovej vírus
EC	European commission - Európska komisia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EFS	Event free survival - Prežívanie bez udalosti
EHA	European Hematology Association - Európska hematologická asociácia
EKG	Elektrokardiografia
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu,
EVA	etylénvinylacetát
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer therapy-Lymphoma
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration - Správa potravín a liečiv
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FL	Follicular lymphoma - Folikulárny lymfóm
FSW	Fine stratification weight - váženie na základe jemnej stratifikácie
HD	High dose - vysokodávková
HEM	Hematológ
HIV	Human immunodeficiency virus - vírus ľudskej imunodeficiencie
HR	Hazard Ratio
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation - transplantácia kmeňových krvotvorných buniek
HTA	Health technology assessment - Hodnotenie zdravotníckych technológií
CHT	záchranná chemoterapia
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPI	International prognostic index - Medzinárodný prognostický index
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IVIG	Intravenous immune globulin - intravenózne imunoglobulín
KM dáta	Kaplan-Meierove dáta

LDH	Laktátdehydrogenáza
LyL	Lymfoma a Leukémia Slovensko
LYSARC	Lymphoma Academic Research Organisation - Organizácia akademického výskumu lymfómu
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Vyšetrenie magnetickou rezonanciou
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCCN	National comprehensive cancer network - Národná komplexná onkologická sieť
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NOR	Národný onkologický register
NOÚ	Národný onkologický ústav
ONK	Onkológ
ORL	Otorinolaryngológia
ORR	Overall response rate - Celková miera odpovede
OS	Overall - survival - celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PFS	Progression free survival - Prežívanie bez progresie
PFS	Progression-free survival - prežívanie bez progresie
PMBCL	Primary mediastinal B-cell lymphoma -Primárny lymfóm B-buniek mediastína
PR	Partial response - Čiastočná odpoveď
PSM	Partition survival model - model rozdeleného prežívania
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
R/R	Relapsed/refractory - relabujúci/refraktérny
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RTG	Röntgen
RWE	Real-World Evidence
SCT	Transplantácia krvotvorných buniek
SF-36	Short Form-36
SMR	Standard mortality ratio - štandardný pomer úmrtia
SMRW	Standardised mortality ratio weight - váženie na základe štandardizovanej úmrtnosti
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
THRCL	T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma - Veľkobunkový lymfóm B-buniek bohatý na T-bunky/histiocyty
tis-cel	tisagenlecleucel
USA	Spojené štáty americké
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

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Kymriah v tretej a vyššej línii liečby dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL). Pri navrhovanej výške úhrady 305 984,82€ za balenie lieku v ústavnej zdravotnej starostlivosti spĺňa liek Kymriah kritériá nákladovej efektívnosti v predmetnej populácii podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z.
- NIHO v pozitívnom odporúčaní predpokladá, že budú s držiteľom registrácie (DR) dohodnuté podmienky, za ktorých nepríde k úhrade, ak liek pacientovi po výrobe lieku nie je podaný. DR v komunikácii s NIHO deklaroval tento zámer, preto NIHO akceptoval nezahrnutie predmetných nákladov do hodnotenia.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri požadovanej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným dôvodom neistoty je, že DR predpokladá, že časť pacientov sa po liečbe tisagenlekleucelom vylieči, pričom nie sú dostupné dostatočne dlhodobé dáta o prežívaní. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. **odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■% z požadovanej úhrady**, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni ■■■€.
- 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 0-1.

Odôvodnenie

- **Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) je agresívne nádorové ochorenia, ktoré, ak nie je liečené, vedie ku smrti pacienta.** Pacienti s opakovane relabovaným/refraktérnym DLBCL majú nepriaznivú prognózu s limitovanou alebo žiadnou odpoveďou na liečbu. Podľa patientskej organizácie OZ Lyl pacienti trpia celkovou únavou, nešpecifickou bolesťou, či problémami so spánkom, dočasne sú odkázaní na invalidný dôchodok. Ochorenie má výrazný dopad aj na rodinných príslušníkov (najmä partnerov), ktorí zabezpečujú chod domácnosti a starostlivosť o chorého za snahy zachovania zamestnania.
- NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Kymriah sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiu JULIET boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. **Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a drene (EBMT) odporúča CAR-T terapiu pacientom s ECOG skóre < 2, najmä kvôli zhoršenej odpovedi na liečbu u pacientov v horších stavoch.**
- **Tisantenlekleucel (tis-cel) preukázal klinickú účinnosť v ukazovateľoch mortality a morbidity** na základe výsledkov jednoramennej pivotnej štúdie JULIET a podpornej štúdie A2101J. Výsledky týchto štúdií v ukazovateľoch mortality a morbidity považujeme za klinicky významné vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim (R/R) DLBCL. **Tieto štúdie však nemali rameno s komparátorom, chýbajú preto údaje z klinických skúšaní priamo porovnávajúce tis-cel s komparátorom – záchrannou chemoterapiou (CHT).** Prínos voči existujúcej terapii je preto nemožné spoľahlivo určiť a je spojený s významnou neistotou. V štúdiu JULIET bol pri mediáne sledovania 40,3 mesiaca dosiahnutý medián celkového prežívania (OS) 11,1 mesiaca (95% CI, 6,6-23,9) v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel; celková miera odpovede (ORR) bola 53%, kompletná odpoveď (CR) 39% a medián prežívania bez progresie (PFS) 2,9 mesiaca.

Držiteľ registrácie (DR) predložil na preukázanie prínosu voči komparátoru publikované nepriame porovnanie od Maziarz et al. (2022), kde bol tis-cel nepriamo porovnávaný s historickou liečbou v 3.+ línii liečby DLBCL, pričom najväčšie zastúpenie mala chemoterapia. **Na základe výsledkov nepriameho porovnania bol tis-cel spojený so štatisticky významným predĺžením OS**, či už v populácii liečených pacientov (FAS) alebo pacientov so zámerom liečiť (ITT) pri všetkých typoch použitých analýz (medián OS v JULIET bol 8,25 mesiaca; medián OS v CORAL 4,04-5,13 mesiaca; HR 0,57-0,65 v závislosti od analýzy). V ukazovateli ORR bol tis-cel v populácii FAS asociovaný so štatisticky

významným rozdielom ORR v prospech tis-cel. Výsledky nepriameho porovnania sú spojené s neistotou z dôvodu viacerých limitácií vykonanej analýzy.

Kvalita života pacientov bola hodnotená v štúdiu JULIET s použitím dotazníkov FACT-Lym a SF-36, údaje sú dostupné z mediánovej dĺžky sledovania 19,3 mesiaca. Pri oboch použitých metódach merania bolo pozorované **klinicky významné zlepšenie v kvalite života u pacientov odpovedajúcich na liečbu**. Výsledky je však potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na dizajn štúdie JULIET (nekontrolovaný, nerandomizovaný a otvorený dizajn).

Bezpečnostné výsledky porovnávajúce tis-cel so záchrannou chemoterapiou nie sú k dispozícii. **S liečbou tis-cel sú spájané závažné bezpečnostné riziká**. V štúdiu JULIET boli hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 u prevažnej časti pacientov (89%), väčšina sa vyskytla do 8 týždňov od podania infúzie. 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 reportované najmä cytopénie, ktoré zväčša vymizli do 9. mesiaca po podaní infúzie. Potrebné je dôsledné zaškolenie zdravotníckych pracovníkov ohľadom podania lieku, liečby a starostlivosti o pacientov liečených tis-cel.

- **Tisagenlecleucel pri požadovanej výške úhrady v ústavnej starostlivosti 305 984,82€ v NIHO nastavení spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Tis-cel dosahuje ICUR voči CHT v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške 125,4-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO tis-cel dosahuje ICUR voči CHT 139,2-tisíc €/QALY. Pri prahovej hodnote 181,1 tis. eur/QALY preto tisagenlecleucel spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Tis-cel preukázal klinický prínos voči štandardu liečby CHT (■ QALY), kategorizovanie lieku Kymriah by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s DLBCL na Slovensku.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri požadovanej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Hlavným dôvodom neistoty je, že DR predpokladá, že časť pacientov sa po liečbe axi-celom vylieči, pričom nie sú dostupné dostatočne dlhodobé dáta o prežívaní. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni ■€.

- Pri požadovanej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 305 984,82€ bude sumárna úhrada VZP za balenie Kymriah pre indikáciu DLBCL v tretí rok od kategorizácie vo výške 5,4-mil. €, pričom čistý dopad lieku Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude 5,1-mil. €.

Pri odporúčanej úhrade z dôvodu neistoty v ústavnej starostlivosti vo výške ■€ bude sumárna úhrada VZP za Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške ■€, pričom čistý dopad lieku Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■€.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti 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 tisagenlecleucelu v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa tisagenlecleucel zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tisagenlecleucel?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek • MKCH-10¹: C83.3 • MeSH²: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dospelí pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dospelí pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. I ntervention)	<ul style="list-style-type: none"> • tisagenlecleucel je imunobunkové liečivo, pri ktorom sú pacientove vlastné T-bunky geneticky modifikované, aby vytvárali proteín CAR na identifikáciu a elimináciu nádorových buniek exprimujúcich CD19. • tisagenlecleucel sa podáva ako jednorázová intravenózna infúzia, liek je vo forme infúznej bunkovej disperzie obsiahnutej v infúznych vakoch. Koncentrácia CAR-T buniek závisí od indikácie a hmotnosti pacienta a šarže. Liek je určený iba na autológne použitie. <p>MeSH: tisagenlecleucel</p>
Komparátor (z angl. C ontrol)	<ul style="list-style-type: none"> • záchranná (salvage) chemoterapia (režim R-DHAP) <p>MeSH: salvage therapy, Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols</p>
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	

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

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

³ z angl. European Medicines Agency, Európska lieková agentúra

Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (Overall Response Rate; celková miera najlepšej dosiahnutej odpovede) • DOR (Duration Of Response; trvanie odpovede) • PFS (Progression Free Survival; prežívanie bez progresie) • EFS (Event Free Survival; prežívanie bez udalosti) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez FACT-Lym a SF-36 dotazníky.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce účinky stupňa 1 a 2
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie 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 EHA-ESMO⁴, Českou hematologickou spoločnosťou a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych 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 (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych 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 patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁴ European Hematology Association – Európska hematologická asociácia, European Society for Medical Oncology – Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu,

⁵ The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva

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 dve relevantné klinické štúdie.

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

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 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 DLBCL, ktorý súhlasil so zapojením do hodnotenia. Kompletný vstup klinického odborníka je uvedený v Appendixe (časť 9.1).

Pacientske organizácie boli vyhľadane 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. Do hodnotenia sa v indikácii DLBCL zapojilo občianske združenie (OZ) LyL, kompletný vstup patientskej organizácie je uvedený v Appendixe (časť 9.4).

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené 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 hrazeným 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]

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-buniek (DLBCL) je nádorové ochorenie B-lymfocytov, pre ktoré sú charakteristické abnormálne nádorové B-bunky, ktoré sú väčšie ako normálne a nekontrolovane proliferujú. Abnormálne lymfocyty sa akumulujujú v lymfatických uzlinách alebo iných orgánoch tela. DLBCL je najčastejším typom non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) a predstavuje asi 35 – 40% všetkých NHL v dospeljej populácii. Ide o agresívnu formu NHL s rýchlym rastom nádorových buniek, často aj v extranodálnych lokalitách.

DLBCL patrí medzi zriedkavé ochorenia [3]. Vyskytuje sa vo všetkých vekových kategóriách, avšak s vekom incidencia narastá. Medián veku v čase diagnózy je 64 rokov.

DLBCL predstavuje heterogénnu skupinu agresívnych lymfómov z hľadiska morfológie, genetiky a biologického správania. Rozlišujeme rôzne histologické varianty a klinické podtypy, ktoré sa líšia prítomnosťou určitých imunohistochemických znakov, morfológicky, ale aj typickou klinickou manifestáciou, distribúciou ochorenia, výskytom v určitej vekovej skupine a tiež prognózou. Väčšina pacientov je diagnostikovaná s bližšie nešpecifickým DLBCL (not otherwise specified, NOS), existuje viacero zriedkavých podtypov. DLBCL sa môže vyvinúť de novo (prvotný výskyt) alebo tiež transformáciou inej, menej agresívnej formy lymfómu.

V závislosti od rozsahu ochorenia rozlišujeme 4 klinické štádiá DLBCL:

- Štádium I – postihnutie iba jednej oblasti lymfatických uzlín alebo jednej mimouzlinovej oblasti
- Štádium II – postihnutie viacerých oblastí lymfatických uzlín na tej istej strane bránice
- Štádium III – postihnutie lymfatických oblastí na oboch stranách bránice, môže byť infiltrovaná aj slezina
- Štádium IV – okrem možného postihnutia viacerých lymfatických aj diseminované postihnutie jedného alebo viacerých mimolymfatických orgánov (najčastejšie pľúca, pečeň, kostná dreň) [6]

Štádiá I a II sú označované ako skoré alebo limitované (lokalizované) štádium, pričom štádium III a IV sa považuje za pokročilé. Pri určovaní štádia ochorenia sa používajú aj označenia podľa písmen. Označenie A alebo B je používané na odlíšenie prítomnosti (B) alebo neprítomnosti určitých symptómov (A) (horúčka, strata hmotnosti, nočné potenie). Väčšina pacientov je diagnostikovaná v štádiu pokročilého ochorenia.

Cieľová populácia (A0007, A0023) [1]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Za vhodných na liečbu sú považovaní pacienti s relaps/refraktérnym DLBCL (R/R DLBCL), ktorým môže byť liečba indikovaná najskôr v 3. línii (t.j. museli absolvovať aspoň 2 predchádzajúce línie systémovej liečby).

Okrem toho DR uvádza, že pacient vhodný na liečbu musí spĺňať určité kritériá (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 centrálného nervového systému (CNS)

Epidemiológia

Aktuálne štatistické údaje o presnej prevalencii a incidencii v SR špecificky pre DLBCL (MKCH-10 kód C83.3) nie sú verejne dostupné. Posledné oficiálne štatistické údaje z Národného onkologického registra (NOR) sú k dispozícii za rok 2012 a iba pre širšiu MKCH-10 skupinu – v SR bolo v roku 2012 v širšej skupine C83 (nefolikulový lymfóm) hlásených 446 nových prípadov, z toho 216 mužov a 230 žien. Prevalencia v tejto skupine bola k roku 2012 2476 prípadov (1216 mužov a 1260 žien). Podľa odhadov NOR bude v roku 2022 novodiagnostikovaných 476 pacientov s non-Hodgkinovým nefolikulovým lymfómom (C83), z toho 218 žien a 258 mužov [4]. Podľa odhadov NOR incidencia u mužov v najbližších rokoch mierne porastie. Skupina C83 však v sebe okrem DLBCL zahŕňa aj iné typy lymfómov.

Počet pacientov s predmetným ochorením

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

K 31.07.2022 bolo evidovaných v starostlivosti špecializovaných pracovísk celkovo 1 681 žijúcich dospelých pacientov s DLBCL, vrátane 191 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2021. DR identifikoval 257 pacientov liečených ročne v 1. a ďalších líniiach, pričom predpokladá 37 pacientov potencionálne vhodných na liečbu tis-cel (spĺňajúcich indikáciu podľa SPC), t. j. pacienti ročne liečení v 3. a ďalších líniiach liečby (25 pacientov) a pacienti už neliečení po zlyhaní liečby v druhej línii (12 pacientov, ktorí nie sú vhodní na žiadnu aktuálne dostupnú terapiu). Na základe kvalifikovaného predpokladu odborníkov oslovených DR je celkový ročný potenciál pacientov vhodných na liečbu tis-cel odhadovaný na 23 pacientov ročne, t. j. pacienti, ktorí by spĺňali kritériá uvedené vyššie (výkonnostný stav a pod.).

Odhad populácie na liečbu tis-cel poskytnutý DR považuje NIHO za presný s pomerne veľkou mierou istoty, keďže ide o zriedkavé ochorenie a zber údajov bol realizovaný vo všetkých hematologických a onkohematologických pracoviskách na Slovensku, v ktorých sú pacienti s predmetným ochorením liečení.

Klinický odborník očakáva 30 pacientov ročne vhodných na liečbu tis-cel. Uviedol, že nie je možné spoľahlivo identifikovať pacienta. Vhodných pacientov odhaduje podľa rýchlej kinetiky ochorenia, viac ako dvoch extranodálnych lokalít a vysokého LDH (laktátdehydrogenáza).

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 5]

Vznik DLBCL môžu ovplyvňovať rizikové faktory ako vyšší vek, pohlavie (mierne vyššie riziko u mužov), imunodeficiencia, niektoré autoimunitné ochorenia a určité infekcie, expozícia niektorým chemickým látkam. DLBCL nie je dedičným ochorením.

Na prognózu pacienta vplýva viacero faktorov, pričom na prognózu pacienta negatívne vplývajú hlavne:

- Vek nad 60 rokov
- Zvýšená laktátdehydrogenáza (LDH) v sére
- výkonnostný stav (ECOG skóre ≥ 2)

- Štádium ochorenia III alebo IV
- Mimouzlinové postihnutie viac ako jednej lokality

Medzinárodný prognostický index (International prognostic index, IPI) je najpoužívanejším systémom na určenie prognózy pacientov s DLBCL. Na základe vyššie uvedených faktorov sú pacienti rozdelení do 4 skupín podľa miery rizika. V klinickej praxi sa používa aj veku prispôsobený IPI (Age-adjusted IPI, aaIPI), v ktorom sú obsiahnuté iba 3 parametre. Oba indexy sú znázornené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 2: Medzinárodný prognostický index (IPI)

Nepriaznivé prognostické faktory	Riziková skupina	Počet rizikových faktorov
Vek > 60 rokov	Nízke riziko	0 – 1
LDH > norma	Nízke – stredné riziko	2
Výkonnostný stav ≥ 2	Stredné – vysoké riziko	3
Štádium ochorenia III a IV	Vysoké riziko	4 – 5
Mimouzlinové postihnutie > 1 oblasti		

Zdroj: [6]

Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek (aaIPI)

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

Zdroj: [6]

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [2]

DLBCL je agresívne nádorové ochorenie, ktoré ak nie je liečené, vedie ku smrti pacienta. Dôležitá je včasná a vhodná liečba, bez liečby je medián prežívania menej ako rok [7].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1, 6]

Ako prvý príznak DLBCL má väčšina pacientov zväčšené lymfatické uzliny, ktoré sú nebolestivé, tuhšie na pohmat a môžu sa vyskytovať v rôznych oblastiach (napr. krk, slabiny, podpazušie). Asi u 40% pacientov ochorenie nezačína v lymfatických uzlinách, ale v mimouzlinovej (extranodálnej) lokalite. Postihnuté môžu byť prakticky akýkoľvek orgán, príznaky bývajú podobné iným ochoreniam daného orgánu. Najčastejšie je postihnutie gastrointestinálneho traktu, pri ktorom môžu mať pacienti bolesti brucha, pocit plnosti, nafukovania, niekedy aj prejavy krvácania. Primárne lymfómy CNS sa môžu prejavovať bolesťou hlavy, neurologickými príznakmi, záchvatmi a i. U mnohých pacientov, hlavne v pokročilom štádiu ochorenia sa vyskytujú okrem lokálnych prejavov aj celkové príznaky, tzv. B-symptómy. Medzi tieto príznaky patrí horúčka, strata hmotnosti a nočné potenie. U niektorých pacientov sú prítomne paraneoplastické príznaky, ktoré môžu pripomínať reumatoidné ochorenia (artritída, vaskulitída, myalgie, kožné exantémy a i.)

Cieľom liečby je dosiahnutie kompletnej remisie, ide o potencionálne vyliečiteľné ochorenie. Väčšina pacientov dosahuje remisiu po 1. línii liečby. Relatívna miera 5-ročného prežívania je 60% na základe anglických dát z rokov 2004-2016 [8] a 64% pre všetky štádiá ochorenia podľa amerických dát z rokov 2011-2017 [9]. Prognóza pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym ochorením je nepriaznivá, medián prežívania pacientov s chemorefraktérnym ochorením alebo relapsom po druholíniovej liečbe je len 6 mesiacov [1].

Podľa klinického odborníka je u dospelých s refraktérnym DLBCL v súčasnosti dosiahnutie kompletnej remisie raritné (7%), celková miera odpovede je okolo 26% a medián prežívania je 6,3 mesiaca.

Podľa patientskej organizácie LyL nie je možné uviesť jednotnú odpoveď na otázku ohľadom života s ochorením pre všetkých DLBCL pacientov, nakoľko časť pacientov sa po úspešnom ukončení 1. línie liečby vráti do „predchádzajúceho“ života a práce, avšak poznačení zvýšenou mierou únavy a prípadnými následkami liečby (mozgová hmla – zabúdanie mien, názvov a pod., neuropatie). Pri pacientoch, ktorí zažili aj návrat (relaps) ochorenia, prípadne nereagovanie na 1. líniu liečbu dochádza aj k odkázanosti na invalidný dôchodok (dočasne) do času nástupu na starobný dôchodok alebo návratu do práce.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [10, 11]

V diferenciálnej diagnostike je potrebné hlavne odlišenie infekčnej etiológie a pri klinických prejavoch postihnutia orgánov je potrebné vylúčiť iné možné príčiny a ochorenia. Základom diagnostiky je histologické vyšetrenie lymfatického tkaniva s presným určením histologického typu lymfómu, využívajú sa imunohistochemické metódy, imunofenotypizácia, cytogenetika a metódy molekulárnej biológie. Vzorka je získaná biopsiou zväčšenej lymfatickej uzliny (najčastejšie excíziou lymfatickej uzliny), prípadne trepanobiopsiou kostnej drene alebo získaním vzorky z postihnutého orgánu. U pacienta s novodiagnostikovaným DLBCL sa odporúča vykonať:

- fyzickú examináciu pacienta,
- zhodnotenie výkonnostného stavu,
- vyšetrenie krvného obrazu, biochémie (vrátane LDH a kyseliny močovej),
- sérológia, screeningové testy pre HIV, hepatitídu B a pod.,
- elektroforéza bielkovín,
- zobrazovacie vyšetrenia – počítačová tomografia (CT), pozitronová emisná tomografia (PET), röntgen (RTG) hrudníka,
- ORL vyšetrenie,
- EKG, echo srdca,
- vyšetrenie kostnej drene (aspirácia, trepanobiopsia).

Medzi ďalšie možné vyšetrenia patrí CT, magnetická rezonancia (MR) mozgu a lumbálna punkcia pri podozrení na primárny lymfóm alebo infiltráciu CNS, prípadne gastrofibroskopia pri podozrení na postihnutie žalúdka a pod.

Na základe diagnostických vyšetrení sa stanoví štádium (rozsah) ochorenia a identifikujú rizikové faktory (stanovenie prognózy pacienta), čo ovplyvňuje liečbu konkrétneho pacienta.

Klinický odborník uviedol, že pacient je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi. Realizuje sa histologizácia podľa dostupnosti lymfatickej uzliny.

Zástupca pacientov uviedol, že podľa uskutočneného prieskumu v roku 2022, kde ¼ respondentov boli pacienti s DLBCL, pacienti navštívili rozličný počet špecialistov. Diagnostika trvala rôzne, 33% pacientov trvala diagnostika menej ako 3 mesiace, 18% od 3 do 6 mesiacov, 13% od 6 mesiacov do 1 roka a 8% viac ako rok.

Opýtaným pacientkám, ktoré absolvovali niekoľko línií liečby trvala diagnostika 7-11 mesiacov s návštevou viacerých špecialistov (chirurg, gastroenterológ, pneumológ, urgent a pod.). Počas diagnostiky teda podľa zástupcu pacientov pacienti navštívia 2-5 špecialistov a toto obdobie môže trvať aj viac ako 6 mesiacov. Pri DLBCL ako agresívnom type takáto neskorá diagnostika znamená menšiu šancu na úplné vyliečenie.

Pozorovania z príbehov pacientov:

- pri DLBCL sa okrem štandardných A a B príznakov niekedy prejaví aj nešpecifická bolesť (napr. krížov, brucha), ktorá môže viesť k nesprávnej indikácii chirurgického zákroku, pri ktorom sa odhalí lymfóm
- diagnostiku vo viacerých prípadoch akceleruje náhle zhoršenie stavu a návšteva urgentu
- lepší scenár a prognóza pre pacienta je, ak je uzlina čo najviac viditeľná na tele, čo vedie k skoršej a správnej diagnostike

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Liečba novodiagnostikovaného DLBCL [10, 12]

Po stanovení diagnózy DLBCL pacient podstupuje liečbu v 1. línii, stratégia a intenzita liečby závisí od rozsahu ochorenia, rizikovej skupiny pacienta, veku a komorbidít pacienta. Cieľom terapie je navodenie úplnej remisie ochorenia. Štandardným režimom je v 1. línii pri DLBCL liečba kombinovanou chemo-imunoterapiou tzv. R-CHOP – kombinácia cyklofosfamidu, doxorubicínu, vinkristínu a prednizónu s rituximabom, väčšinou v 6-8 cykloch. Následne môže byť u niektorých pacientov indikovaná aj rádioterapia oblasti iniciálnej bulky masy.

Liečba relapsov/refraktérneho DLBCL [10]

U viac ako 30% pacientov dôjde k relapsu ochorenia, indikovaná je tu opäť biopsia a určenie rozsahu ochorenia. Dôležité je rozlíšenie pacientov podľa toho, či sú schopní podstúpiť intenzívnu liečbu s možnosťou autológnej transplantácie krvotvorných buniek (Autologous hematopoietic stem cell transplantation, AutoSCT):

- U pacientov do 65 rokov s dobrým výkonnostným stavom bez orgánovej dysfunkcie Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) odporúča záchranné (salvage) režimy – chemoterapiu založenú na platínových derivátoch v kombinácii s rituximabom, v prípade odpovede na záchrannú liečbu sa následne odporúča liečba vysokodávkovou (high dose, HD) chemoterapiou (nazývaná aj myeloablatívna, dochádza pri nej k ireverzibilnému poškodeniu kostnej drene) a AutoSCT ako konsolidácia. Ako záchranné režimy ESMO uvádza napr. R-ICE (rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid), R-DHAP (rituximab, cisplatina, cytarabín, dexametazón), alebo R-GDP (rituximab, cisplatina, gemcitabín, dexametazón). Ako vysokodávková myeloablatívna liečba je uvádzaný režim BEAM (karmustín, etoposid, cytarabín a melfalán). Na zváženie je alogénna transplantácia krvotvorných buniek (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, AlloSCT) od darcu u pacientov s refraktérnym ochorením, po skorom relapse alebo relapse po autológnej transplantácii.
- pacienti nevhodní na vysokodávkovú terapiu (z dôvodu veku a/alebo závažných sprievodných ochorení), môžu byť liečení rovnakými režimami záchrannej terapie alebo inými, ako napr. R-GEMOX (rituximab, gemcitabín, oxaliplatina), väčšinou v redukovaných dávkach. Uvádzaný je aj pixantrón vzhľadom na jeho zníženú kardiotoxicitu.

V prípade viac ako 2 relapsov odporúčania ESMO zahŕňajú AlloSCT alebo zahrnutie pacienta do klinického skúšania, prípadne paliatívnu starostlivosť. Nakoľko sú odporúčania ESMO z roku 2015, nezahŕňajú liečbu CAR-T bunkami.

V novších odporúčaní americkej Národnej komplexnej onkologickej siete (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) z roku 2021 a odporúčaní Českej hematologickej spoločnosti (ČHS ČLS JEP, Červená kniha 2022) je u pacientov po zlyhaní dvoch línií liečby odporúčané zváženie liečby CAR-T bunkovou terapiou (v oboch skupinách, bez ohľadu na vhodnosť transplantácie). NCCN uvádza na liečbu R/R DLBCL aj nedávno FDA (Food and Drug Administration, Správa potravín a liečiv) schválenú liečbu: tafasitamab + lenalidomid, loncastuximab tesirin a selinexor [13]. ČHS odporúča u pacientov mladších ako 65 rokov aj prípadne záchranný režim Pola-BR (polatuzumab vedotín, bendamustín, rituximab) alebo iné režimy na báze gemcitabínu [14]. Odporúčaná liečba relapsov podľa ČHS je sumarizovaná v tabuľke nižšie:

Tabuľka 4: Liečba relapsov DLBCL podľa odporúčaní Českej hematologickej spoločnosti

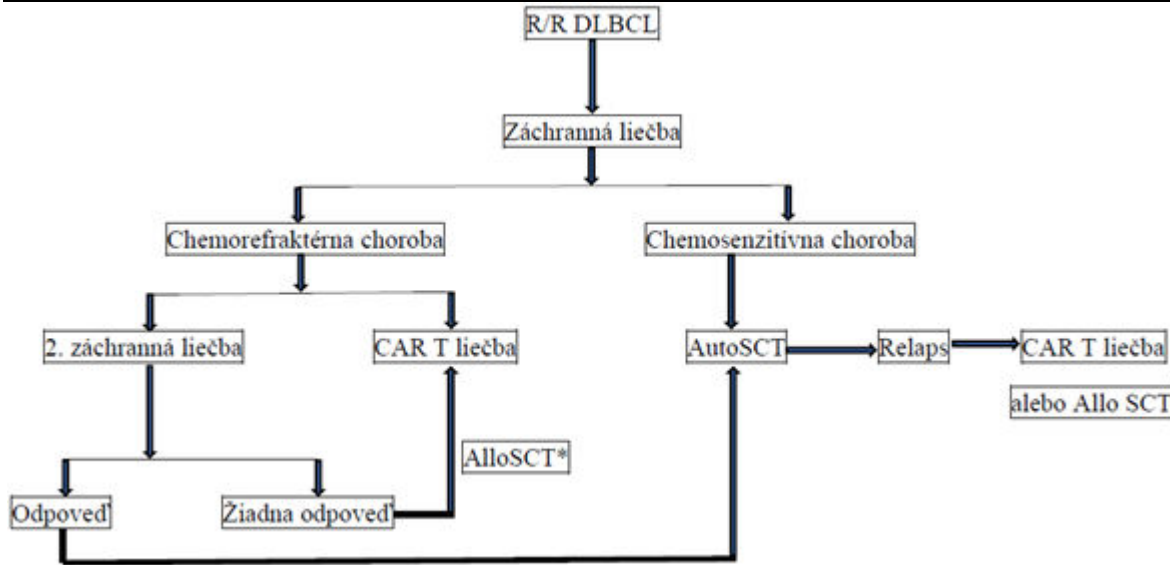
Pacienti s relapsom DLBCL schopní podstúpiť HD liečbu (obvykle do 65 rokov)	
Záchranná (salvage) chemoterapia: 3x R-ICE, alebo R-DHP alebo R-GDP alebo i.	
Pri dosiahnutí kompletnej/čistočnej remisie	- Štandardne HD terapia (BEAM) + AutoSCT
Pri dosiahnutí stabilného ochorenia/progresii ochorenia	- Po zlyhaní 2 a viacerých línií liečby: zváženie CAR-T terapie - Pola-BR alebo iná liečba 3. línie režimom s neskríženou rezistenciou, pri dosiahnutí aspoň čiastočnej remisie možnosť zvážiť BEAM/TEAM + AutoSCT
Pacienti s relapsom DLBCL neschopní podstúpiť HD liečbu (obvykle nad 65 rokov)	
<ul style="list-style-type: none"> - R-GEMOX, redukované režimy R-ICE, R-DHAP a pod. - po zlyhaní min. 2 línií liečby možno u vhodných pacientov uvažovať o CAR-T terapii - v prípade zlého celkového stavu pacienta a nemožnosti indikácie CAR-T terapie: R-gemcitabín, prípadne v kombinácii s dexametazónom, event. Paliatívna starostlivosť. 	

AutoSCT – autológna transplantácia krvotvorných buniek

Zdroj: [14]

Odporúčania Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy) popisujú liečebný algoritmus R/R DLBCL, ktorý je zobrazený na obrázku nižšie [1].

Obrázok 1: Odporúčaný liečebný algoritmus R/R DLBCL podľa ASTCT



AutoSCT – autológna transplantácia krvotvorných buniek; AlloSCT – alogénna transplantácia krvotvorných buniek

* V tejto situácii môže byť zvažovaná alogénna transplantácia podľa stavu pacienta a ochorenia

Zdroj: [1]

Klinická prax v SK

Odporúčania Lymfómovej skupiny Slovenska z roku 2018 pre liečbu R/R DLBCL sú podobné odporúčaniam a postupom ESMO, ktoré sú popísané vyššie [12].

Klinický odborník uviedol, že v súčasnej klinickej praxi sa používajú komparátory podľa línie chemoterapie v závislosti od relapsu alebo refrakterity po 1., 2. línii a/alebo autológnej transplantácie. Ako prvá záchranná terapia sa používajú napr. 2-4 cykly kombinácie R-ICE + vysokodávková chemoterapia s následnou autológnu transplantáciou. Tiež je klinickým odborníkom uvádzaný pixantrón a polatuzumab vedotín (ktorý však nie je dostupný v SR). Ako druhá záchranná terapia sa používa iná kombinácia, ako bola podaná iniciálne a ako 1. záchranná terapia – predpokladá sa eliminácia rezistencie (ak iniciálne R-ICE tak následne R-DHAP, eventuálne R-GDP). Liečba DLBCL v druhom relapse (3. línii liečby) predstavuje podľa odborníka nenaplnenú medicínsku potrebu. Zriedkavo je využívaná alogénna transplantácia u vhodných pacientov pri relapse po autológnej transplantácii. Ako národné štandardné postupy uviedol odporúčania Lymfómovej skupiny Slovenska. Následná liečbu po terapii tis-cel (v ďalšej línii) je podľa osloveného odborníka paliácia alebo pri výbornom stave u mladého pacienta je možné zvažovať alogénnu transplantáciu.

Pacientska organizácia LyL uvádza nasledovný popis cesty pacienta ochorením:

Praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, následne špecialista referuje k inému podľa výsledkov vyšetrenia. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta je iné – napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ, chirurg. Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse) je nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET CT pri diagnostikovaní, kontrole aj restagingu. Pacient chodí každé 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi.

Pri otázke ohľadom užívaných liekov u pacientov z dôvodu ochorenia zástupca pacientskej organizácie uviedol, že v mnohých prípadoch špecialista len odporučí pacientovi zakúpiť si voľnopredajný liek na zmiernenie nežiadúcich účinkov, podporu imunity, čoho následkom je, že pacient užíva nesystematicky aj 10-12 prípravkov denne a v lekárni mesačne minie často aj 100 €.

Ohľadom vedľajších následkov liečby a pridružených ochorení, pacienti podľa zástupcu pacientskej organizácie často navštevujú mnohých špecialistov z dôvodu rôznych zdravotných problémov (viď časť 9.4). Veľmi časté sú problémy u značnej časti pacientov, ktoré len veľmi ťažko rieši nejaký špecialista, a to problémy so spánkom (50% pacientov), chronická únava (83% pacientov), problémy s koncentráciou, pamäťou, neschopnosťou multitaskingu. Pri aktívnej populácii pacientov dochádza počas liečby aj k narušeniu slizníc, čo býva bariérou pri aktívnom sexuálnom živote. Dôležitým aspektom sú dlhodobé následky liečby ako chronický únavový syndróm a problémy so spánkom, ktoré zásadne ovplyvňujú návrat do pracovného života a mali by byť podľa pacientskej organizácie zohľadňované pri novej liečbe.

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)

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 (Chimeric antigen 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 [15, 16].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu bunkovej infúznej disperzie tis-cel (obsahuje $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek, koncentrácia závisí od šarže) určenej na jednorázové intravenózne použitie. Koncentrácia CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek závisí od indikácie a telesnej hmotnosti pacienta, zloženie aj počet buniek sa líši medzi jednotlivými šarzami. Bunková disperzia je v etylévinylacetátových infúzných vakoch.[16]

Dávkovanie podľa SPC pre dospelých pacientov s DLBCL:

- 0,6 až 6×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek (nezohľadňuje sa telesná hmotnosť)

Indikácia pacienta, príprava a podanie liečby tis-cel [17, 18]

V tejto časti uvádzame predpokladaný priebeh liečby 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) [19].

Tabuľka 5: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby

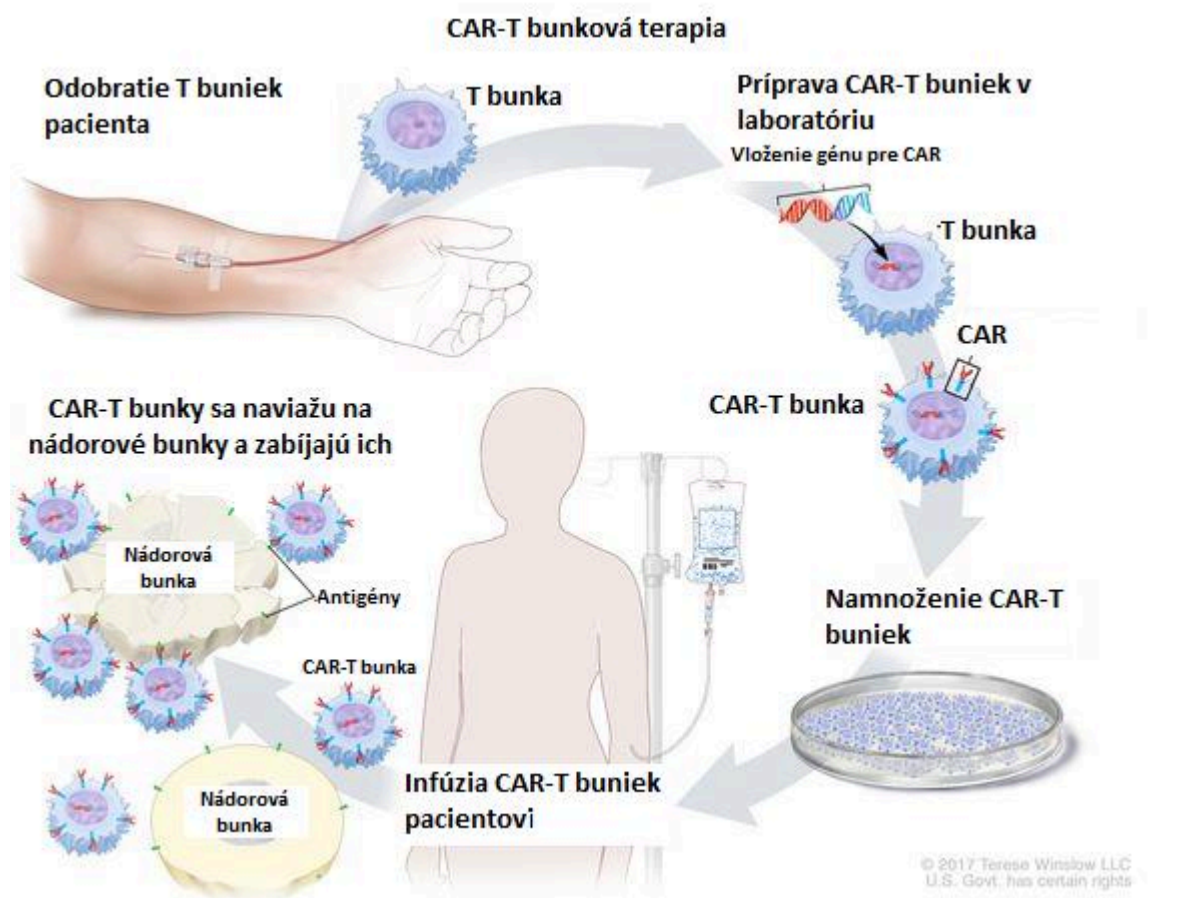
Kritériá pre liečbu	Odporúčanie	Komentár
Vekový limit	Bez vekového limitu	Rozhodnutie má byť založené na fyzickom stave pacienta, nie veku. Limitujúcim faktorom môže byť schopnosť získania dostatočného počtu buniek aferézou u malých detí a dojčiat.
Výkonnostný stav	ECOG <2, Karnofsky >60% alebo Lansky >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 leuka+ézou. HIV môže byť kontraindikáciou pre niektoré CAR-T terapie.
Postihnutie CNS v anamnéze	Relatívna kontraindikácia	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík. V klinických skúšaniach ako exklúzne kritérium.

Zdroj: [19]

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 (< 0,1x10⁹/l) [18].

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 [17].

Obrázok 2: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené)



Zdroj: [20]

Komparátory (B0001)

DR uvádza jediný komparátor pre liečbu tis-cel a to záchrannú (salvage) chemoterapiu (CHT). NIHO záchrannú chemoterapiu považuje za vhodného komparátora v súlade s odporúčaniami medzinárodných odborných spoločností (pozri časť 3.1.3).

Záchranná chemoterapia pozostáva z rôznych režimov chemoterapie využívajúcich viaceré cytostatiká s rôznym dávkovaním, môže byť kombinovaná s imunoterapiou (napr. rituximab). Cieľom chemoterapie je likvidácia nádorových buniek alebo zastavenie ich rastu v organizme, efekt u chemoterapie však nie je špecifický – dochádza k poškodeniu aj iných zdravých buniek, najmä rýchlo sa deliacich. Mechanizmus účinku závisí od konkrétneho liečiva. Väčšina cytostatiká je podávaná intravenózne, prípadne perorálne vo forme tabliet, liečbu je možné podávať počas hospitalizácie v nemocnici alebo ambulantne.

DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) uvádza v indikácii DLBCL kombinovanú imunochemoterapiu R-DHAP (rituximab, dexametazón, cytarabín, cis-platina) podávanú počas hospitalizácie v nasledovných dávkach:

Tabuľka 6: Kombinovaná chemoterapia – dávkovanie porovnávej liečby

R-DHAP		
Liečivo	Dávka	Deň
Rituximab	675 mg/m ²	1
Dexametazón	40 mg/deň	1-4
Vysokodávkový cytarabín (ARA-C)	2000 mg/m ² /2x denne	2
Cis-platina	100 mg/m ²	1

Zdroj: [1]

Lieky s obsahom cis-platiny sú v súčasnosti povolené MZ SR na terapeutické použitie neregistrovaného lieku aj v indikácii malígnych lymfómov.

Režim R-DHAP je uvádzaný klinickým odborníkom ako možná druhá záchranná terapia, voľba konkrétneho režimu je však závislá od použitia predchádzajúceho režimu záchrannej chemoterapie, času relapsu a dĺžky odpovede. Odborník spomína režimy R-DHAP, R-GDP alebo R-ICE. Po konzultácii s klinickým odborníkom predpokladáme obdobnú účinnosť jednotlivých režimov chemoterapie.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

Liečivá spomínané v odporúčaní odborných spoločností, ktoré nepovažujeme za vhodných komparátorov z nasledovných dôvodov:

- tafasitamab + lenalidomid, ktorý nie je v SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) [21, 22, 23],
- loncastuximab tesirin, ktorý nie je schválený Európskou komisiou na použitie v Európskej únii,
- selinexor, liečivo nemá registrovanú indikáciu pre DLBCL [24],
- režim pola-BR (polatuzumab vedotín, bendamustín, rituximab), polatuzumab vedotín nie je v SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je ani používaný podľa spotreby liekov NCZI [21, 22, 23].

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 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 (vrátane prerušenia počas infúzie). Rozmrazenie a podanie infúzie je teda potrebné časovo skoordinať. Samotné podanie tis-cel pacientovi prebieha formou intravenózneho infúzie cez intravenóznou hadičku neobsahujúcu latex a bez filtra na odstránenie leukocytov [16].

Z dôvodu potencionálnych závažných nežiaducich účinkov a možných komplikácií ako syndróm uvoľnenia cytokínov (Cytokine release syndrome, CRS) a neurotoxicita, ktoré môžu mať rýchly nástup, je odporúčaná hospitalizácia pacienta počas prvých 14 dní (podľa odporúčani EBMT, 10 dní podľa SPC) po podaní tis-cel. 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 blokovat IL-6 [25]. Liečebné centrum musí mať prístup k tocilizumabu do 8 hodín [16]. Indikácia pacienta, príprava a podanie liečby sú bližšie popísané pri opise liečiv v časti 3.2.1.

Podľa klinického odborníka je liečba poskytovaná v Národnom onkologickom ústave (NOÚ), odber lymfocytov má prebiehať na oddelení laboratórnej hematológie, podávanie CAR-T liečby na transplantáčnej jednotke oddelenia onkohematológie (OOH) I a liečba DLBCL prebieha na oddelení OOH I.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [15]

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 líniách systémovej liečby.
- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systematickej liečby.

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

Kymriah má v indikácii DLBCL orphan dezináciu od 14. októbra 2016.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Navrhované preskripčné obmedzenie: hematológ (HEM), onkológ (ONK).

Navrhovaná indikácia je v súlade s indikáciou podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku [16].

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 ECOG) 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 [26, str. 118].
- SPC lieku Kymriah popisuje nutnosť oddialenia podania liečby v prípade infekcie [16].
- Aktívne postihnutie CNS je relatívnou kontraindikáciou podľa odporúčaní odborných spoločností [19]. 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 bude schvaľovať indikačná komisia (multidisciplinárny tím lekárov), čo považujeme za dostatočné.

Pacienti v štúdiách s tis-cel mali výkonnostné skóre podľa ECOG 0-1, účinnosť a bezpečnosť liečby u pacientov v horšom výkonnostnom stave nebola v klinických štúdiách stanovená. Dáta z klinickej praxe (Real-World Evidence, RWE) prezentované DR vo FER z registra CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research – Centrum pre medzinárodný výskum transplantácií krvi a kostnej drene) v Kanade a USA naznačujú znížený účinok u populácie, ktorá by nespĺňala kritériá potrebné pre zaradenie do štúdie JULIET. Z týchto dôvodov odporúčame zväziť úpravu indikačného obmedzenia na zahrnutie podmienky výkonnostného stavu.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci predloženej žiadosti DR navrhuje úhradu za balenie lieku Kymriah, intravenózne použitie, dis inf 1-3 (vak etylénvinylacetátový (EVA)) vo výške 318 616,08 eur za účelom uvedenia 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 Českej republike (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 databáz. Očakáva sa prehodnotenie výsledkov v roku 2023. [27]
- 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 [28].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos tis-cel hlavne na základe výsledkov jednoramenného klinického skúšania JULIET (C2201) a na základe skúseností s liečbou tis-cel v podmienkach reálnej klinickej praxe (Real-World Evidence, RWE). Liečba podľa DR predstavuje novú inovatívnu liečebnú modalitu u dospelých pacientov s refraktérnym alebo relabujúcim

DLBCL s významným prínosom v liečbe pacientov po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby so šancou na úplné vyliečenie časti pacientov. DR popisuje prínos terapie v ukazovateľoch ORR, DOR, EFS, PFS, OS a i. (ukazovatele sú bližšie popísané v časti 4.2.1).

Klinický odborník považuje za relevantné klinické ukazovatele ORR, CR, PFS, DOR, EFS a aj kvalitu života. U dospelých s refraktérnym DLBCL popisuje v súčasnosti klinický odborník raritné dosiahnutie kompletnej remisie (7%), mieru ORR okolo 26% a medián OS 6,3 mesiaca. Za klinicky významné výsledky považuje zlepšenie miery ORR, PFS a OS, napr. ako premostenie k alogénnej transplantácii krvotvorných buniek. Vzhľadom na priebeh DLBCL a výsledky tis-cel v klinických štúdiách očakáva významný klinický prínos pre liečbu tis-cel. Liečbu tis-cel považuje za potencionálne kuratívnu stratégiu (30-40% prípadov).

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

Tis-cel preukázal klinickú účinnosť v ukazovateľoch mortality a morbiditu na základe výsledkov jednoramennej pivotnej štúdie JULIET a podpornej štúdie A2101J. Výsledky týchto štúdií v ukazovateľoch mortality a morbiditu považujeme za klinicky významné vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s R/R DLBCL. Tieto štúdie však nemali rameno s komparátorom, chýbajú preto údaje z klinických skúšaní priamo porovnávajúce tis-cel s komparátorom – záchrannou chemoterapiou. Prínos voči existujúcej terapii je preto nemožné spoľahlivo určiť a je spojený s významnou neistotou.

DR predložil na preukázanie prínosu voči komparátoru publikované nepriame porovnanie od Maziarz et al. (2022), kde bol tis-cel nepriamo porovnávaný s historickou liečbou v 3.+ línii liečby DLBCL, pričom najväčšie zastúpenie mala chemoterapia. Na základe výsledkov nepriameho porovnania bol tis-cel spojený so štatisticky významným predĺžením celkového prežívania, či už v populácii liečených pacientov (FAS) alebo pacientov so zámerom liečiť (ITT) pri všetkých typoch použitých analýz (medián OS v JULIET bol 8,25; medián OS v CORAL 4,04-5,13 a HR 0,57-0,65 v závislosti od analýzy). V ukazovateli ORR bol tis-cel v populácii FAS asociovaný so štatisticky významným rozdielom ORR v prospech tis-cel (55-57% v JULIET; 21-31% v CORAL v závislosti od analýzy). V populácii ITT dosiahol tis-cel štatisticky významný rozdiel ORR iba v jednej z troch použitých analýz (37-38% v JULIET; 27-30% v CORAL v závislosti od analýzy). Výsledky nepriameho porovnania sú spojené s neistotou z dôvodu viacerých limitácií vykonanej analýzy.

Kvalita života pacientov bola hodnotená v štúdií JULIET s použitím dotazníkov FACT-Lym a SF-36, údaje sú dostupné z mediánovej dĺžky sledovania 19,3 mesiaca. Pri oboch použitých metódach merania bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v kvalite života u pacientov odpovedajúcich na liečbu. Výsledky je však potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na dizajn štúdie JULIET (nekontrovaný, nerandomizovaný a otvorený dizajn).

Bezpečnostné výsledky porovnávajúce tis-cel so záchrannou chemoterapiou nie sú k dispozícii. S liečbou tis-cel sú spájané závažné bezpečnostné riziká. V štúdií JULIET boli hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 u prevažnej časti pacientov (89%), väčšina sa vyskytla do 8 týždňov od podania infúzie. 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 reportované najmä cytopénie, ktoré zväčša vymizli do 9. mesiaca po podaní

infúzie. Potrebné je dôsledné zaškolenie zdravotníckych pracovníkov ohľadom podania lieku, liečby a starostlivosti o pacientov liečených tis-cel.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidity

ORR (z angl. overall response rate) je celková miera odpovede, definovaná ako percento pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou – kompletnou odpoveďou (complete response, CR) alebo čiastočnou odpoveďou (partial response, PR) zaznamenané od infúzie tis-cel po progresiu ochorenia alebo začiatok ďalšej protinádorovej terapie

DOR (z angl. duration of response) je trvanie remisie, definované ako čas od dosiahnutia CR alebo PR do progresie ochorenia alebo úmrtia z dôvodu DLBCL.

PFS (z angl. progression free survival) je prežívanie bez progresie, definované ako čas od infúzie tis-cel do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

EFS (z angl. event free survival) je prežívanie pacientov bez udalosti definované ako čas od infúzie tis-cel po nasadenie novej protinádorovej liečby (okrem transplantácie krvotvorných buniek), progresie ochorenia alebo relapsu alebo smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez dotazník FACT-Lym a SF-36 (verzia 2).

FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) pozostáva z FACT-G modulu, ktorý sa zaoberá všeobecnou kvalitou života a špecifického Lym modulu týkajúcim sa ochorenia. FACT-G má 27 všeobecných otázok, ktoré pacienti majú odsúhlasiť na 5 bodovej stupnici (vôbec, veľmi málo, trochu, trochu viac, veľmi). Otázky zahŕňajú 4 oblasti: fyzické zdravie, sociálne/rodinné zdravie, emočné zdravie a funkčný stav. Lym pozostáva z 15-tich otázok, ktoré sa zameriavajú na pacientovu odpoveď na liečbu a symptómy pri použití rovnakej 5 bodovej stupnice. Odpovede sú obodované podľa šablóny [29, 30].

SF-36 (Short Form-36) je dotazník pozostávajúci z 36 otázok v 8 doménach: fyzické zdravie/stav, všeobecné mentálne zdravie, emočné zdravie a jeho vplyv na zvyčajné aktivity, sociálne aktivity a ich limitácia, fyzická aktivita a jej limitácia, všeobecný zdravotný stav, vitalita, bolesť. Dotazník je obodovaný, výsledné skóre je prenesené na škálu od 0 (najhorší možný zdravotný stav) po 100 (najlepší možný zdravotný stav). Vyššie hodnoty naznačujú vyššiu kvalitu života [29, 30].

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie u dospelých pacientov s R/R DLBCL, ktorým bol podávaný tis-cel. Komparátorom v štúdiu mohla byť v súlade s PICO záchranná chemoterapia. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Identifikované boli 2 štúdie s tis-cel (Tabuľka 7), pivotná registračná jednoramenná štúdia JULIET a podporná štúdia A2101J. Štúdie priamo porovnávajúce tis-cel s komparátorom neboli nájdené. DR žiadosť o kategorizáciu postavil na výsledkoch štúdie JULIET.

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

Referencia	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov (nábor/liečenie)	ukončenie
NCT02445248	JULIET	tis-cel	-	167/115	prebieha
Chong et al.	A2101J	tis-cel	-	32/24 (DLBCL)	Nereportované

Zdroj: [31, 32]

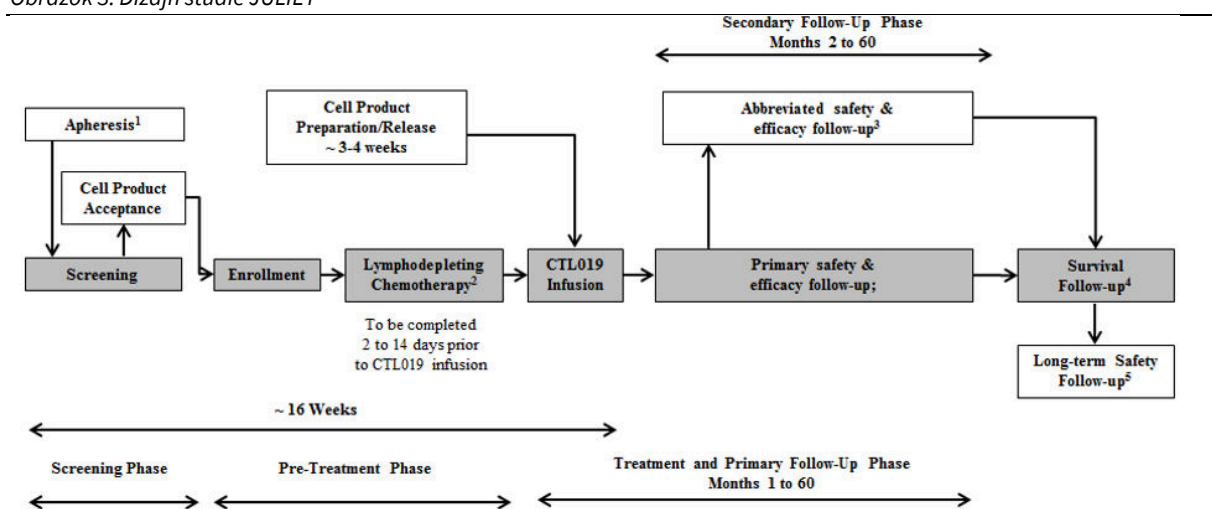
Pre porovnanie tis-cel voči komparátoru CHT nebolo identifikované relevantné priame porovnanie v klinických štúdiách. DR porovnáva účinnosť tis-cel voči komparátoru CHT na základe publikovaného nepriameho porovnania Maziarz et al. (2022) [33], ktoré DR predložil cez verejnú zónu kategorizačného portálu v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2.

Popis klinickej štúdie JULIET (hlavná štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere) a štúdie A2101J [31, 32, 34, 35]

Základná charakteristika štúdií:

Pivotná registračná štúdia **JULIET** je nerandomizované, jednoramenné, nezaslepené, medzinárodné, multicentrické klinické skúšanie fázy II zamerané na účinnosť a bezpečnosť liečby tis-cel u dospelých pacientov s R/R DLBCL. V jedinom ramene bola jednorazovo podaná intravenózna infúzia tis-cel v dávke $0,6-6 \times 10^8$ CAR-T buniek hospitalizovaným (väčšinou, 73%) a ambulantným pacientom. Pred podaním tis-cel pacienti mohli dostať lymfodeplečnú chemoterapiu a v čase prípravy premostovaciu liečbu na stabilizáciu ochorenia. Do štúdie bolo zaradených 167 pacientov, z toho 115 (69%) pacientom bola podaná infúzia tis-cel. Pre 13 pacientov nebolo možné liek vyrobiť, medzi ďalšie časté dôvody patrili úmrtie ($n=16$) a progresia ochorenia ($n=16$) počas čakania na výrobu lieku [16]. Najnovšie výsledky zo štúdie sú k dispozícii z poslednej priebežnej analýzy pri mediáne sledovania 40,3 mesiacov. Štúdia stále prebieha. Dizajn štúdie je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 3). Primárnym ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR) hodnotená nezávislou komisiou. Sponzorom štúdie je spoločnosť Novartis.

Obrázok 3: Dizajn štúdie JULIET



Zdroj: [1]

Podporná štúdia **A2101J** je nerandomizovaná, nezaslepená štúdia fázy IIA uskutočnená v jednom centre v USA (Pensylvánska univerzita) zameraná na účinnosť a bezpečnosť liečby tis-cel u pacientov s CD-19 pozitívnym DLBCL alebo folikulárnym lymfómom. Intravenózna infúzia tis-cel bola podaná jednorazovo v celkovej dávke $1 - 5 \times 10^8$ CAR-T buniek. Do štúdie bolo zaradených 32 pacientov s DLBCL, pričom infúziu tis-cel dostalo 24 pacientov. Štúdia zahŕňala skríningovú fázu a intervenčnú fázu pozostávajúcu z aferézy, chemoterapie a infúzie tis-cel s následným sledovaním pacientov. Primárnym ukazovateľom bolo ORR. Najnovšie výsledky sú k dispozícii z mediánu sledovania 60,7 mesiacov. Štúdia je sponzorovaná spoločnosťou Novartis.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie JULIET boli zaradení pacienti starší ako 18 rokov s R/R DLBCL po viac ako dvoch línách chemoterapie (vrátane rituximabu a antracyklínu), ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (Autologous hematopoietic stem cell transplantation, AutoSCT), nesúhlasia s ňou alebo u nich transplantácia zlyhala. DLBCL musel byť histologicky potvrdený v čase posledného relapsu. Zaradení boli pacienti s očakávaným prežívaním nad 12 týždňov, s výkonnostným stavom podľa ECOG 0-1 v čase skríningu a s dostatočnou orgánovou funkciou.

Zo štúdie JULIET boli vylúčení pacienti s:

- veľkobunkovým lymfómom B-buniek bohatým na T-bunky/histiocyty (T-cell rich/histiocyte-rich large B-cell lymphoma, THRBCL),
- primárnym kožným veľkobunkovým lymfómom B-buniek,
- primárnym lymfómom B-buniek mediastína (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL),
- Epstein Barrovej vírus (EBV)-pozitívnym DLBCL u starších,
- Richterovou transformáciou a Burkittovým lymfómom.

Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti, ktorí mali ochorenie s aktívnym postihnutím CNS, s predchádzajúcou anti-CD19 liečbou alebo génovou terapiou a pacienti s predchádzajúcou alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, AlloSCT). Pacienti nemohli mať aktívnu alebo hepatitídu B/C v anamnéze, alebo akúkoľvek nekontrolovanú, život ohrozujúcu aktívnu infekciu alebo aktívne neurologické autoimunitné či zápalové ochorenie.

Do štúdie A2101J boli zaradení pacienti vo veku viac ako 18 rokov s CD-19 pozitívnymi B-bunkovými lymfómami bez kuratívnych možností liečby (AutoSCT alebo AlloSCT), ktorí majú limitovanú prognózu (menej ako 2-ročné prežívanie) ale s očakávaným prežívaním viac ako 12 týždňov. Pacienti v štúdiu mohli mať rôzny podtyp DLBCL (THRBCL, PMBCL a pod.). Zaradení mohli byť pacienti s relapsom po predchádzajúcej AlloSCT (ak boli splnené určité podmienky). Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa ECOG 0-1 a dostatočnú orgánovú funkciu. Špecifické inklúzne kritériá pre DLBCL boli nasledovné:

- reziduálne ochorenie po primárnej terapii a nevhodní na AutoSCT
- relaps alebo pretrvávajúce ochorenie po predchádzajúcej AutoSCT
- po prvej kompletnej remisii s relapsom alebo pretrvávajúcim ochorením a nevhodní na AutoSCT alebo AlloSCT

Zo štúdie A2101J boli vyradení pacienti s:

- kompletnou remisiou,
- aktívnym malígnym postihnutím CNS (pacienti s predchádzajúcim postihnutím CNS odpovedajúcim na liečbu mohli byť zaradení po ukončení liečby),
- aktívnou hepatitídou B alebo C, infekciou vírusom ľudskej imunodeficiencie (Human immunodeficiency virus, HIV) alebo akoukoľvek nekontrolovanou aktívnou infekciou,
- súbežným užívaním systémových steroidov.

Opis populácie zo štúdií:

Medián veku v štúdiu JULIET bol 58 rokov (22-76), v štúdiu A2101J v skupine pacientov s DLBCL 52 rokov (25-77). V štúdiu JULIET bol podiel žien 37,1% a v štúdiu A2101J v skupine pacientov s DLBCL 34%. 44,3% pacientov v štúdiu JULIET podstúpilo predchádzajúcu AutoSCT, v štúdiu A2101J podstúpilo transplantáciu 38% pacientov. Vybrané východiskové charakteristiky pacientov sú podrobnejšie popísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Vybrané patientske charakteristiky v štúdiách JULIET a A2101J

	Štúdia JULIET		Štúdia A2101J	
	Zaradení pacienti (n=167)	Pacienti, ktorí dostali intervenciu (n=115)	Zaradení pacienti s DLBCL (n=32)	Pacienti s DLBCL, ktorí dostali intervenciu (n=24)
Medián veku v rokoch (rozsah)	58 (22-76)	56 (22-76)	52 (25-77)	55 (25-77)
Ženské pohlavie – n (%)	62 (37,1)	44 (38,3)	11 (34)	7 (29)
Refraktérne ochorenie – n (%)	98 (58,7)	63 (54,8)	30 (94)	22 (92)
Predchádzajúca AutoSCT – n (%)	74 (44,3)	56 (48,7)	12 (38)	11 (46)

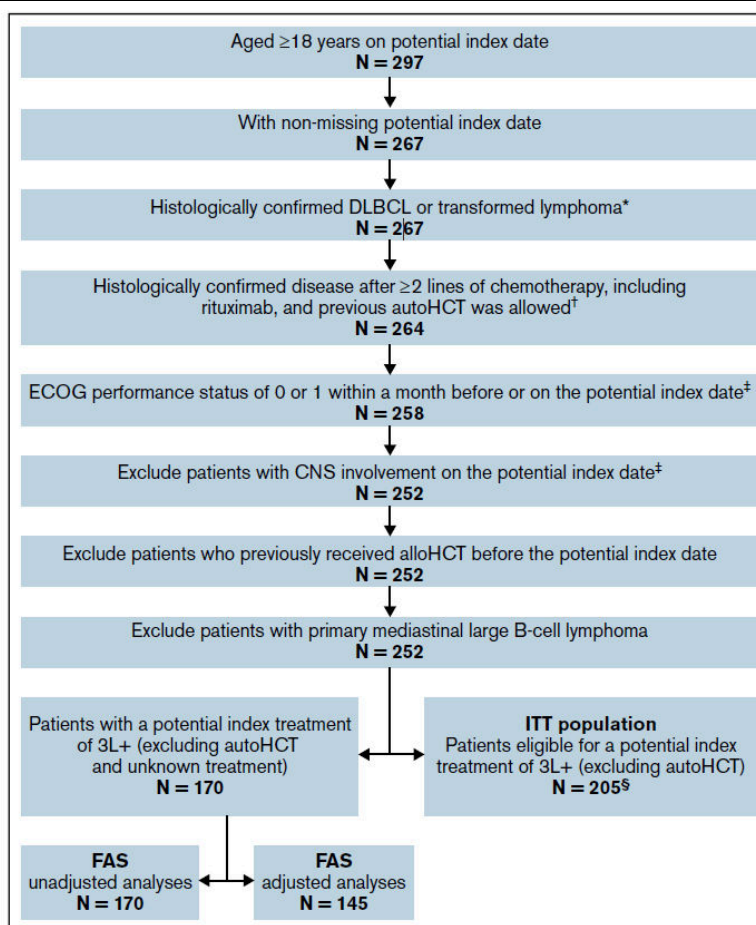
Zdroj: [15, 32]

Nepriame porovnanie [1, 33]

DR predložil nepriame porovnanie od autorov Maziarz T. R., Zhang J. et al. za účelom porovnania účinnosti tis-cel voči komparátoru CHT, ktoré bolo publikované v časopise Blood Advances v roku 2022. Nepriame porovnanie vytvorené metódou vážená na základe propenzného skóre (propensity score weighting) využíva individuálne patientske dáta zo štúdie JULIET a zo štúdií CORAL. Štúdia JULIET je popísaná vyššie, použité boli patientske údaje z ukončenia zberu údajov (data cutoff) 02/2020. Štúdia CORAL bolo klinické skúšanie fázy 3, v ktorom boli R/R DLBCL pacienti náhodne rozdelení na jeden z dvoch režimov chemoterapie s následnou AutoSCT, ak to bolo možné. V rámci dodatočného sledovania štúdie CORAL boli zozbierané rozsiahle dáta ohľadom následnej liečby týchto pacientov (3. línia a ďalšie) a dlhodobého prežívania, čo reprezentuje podľa autorov účinnosť konvenčnej liečby v 3.+ línii. CORAL populácia vstupujúca do nepriameho porovnania predstavovala 297 pacientov, ktorí relabovali alebo neodpovedali na liečbu 2. línie [36, 37]. Dáta na úrovni pacientov zo štúdie CORAL boli získané od Organizácie

akademického výskumu lymfómu (Lymphoma Academic Research Organisation, LYSARC). Boli vykonané 2 separátne analýzy na vyhodnotenie liečebného účinku v celkovej populácii pacientov zaradených do štúdie (z angl. Intention to treat, ITT) a v populácii liečených pacientov (z angl. Full analysis set, FAS). Aby boli pacientske populácie porovnateľné, pacienti z CORAL populácie boli vybraní na základe inklúzných/exklúzných kritérií v štúdiu JULIET (Obrázok 4). Počet predchádzajúcich terapií bol identifikovaný ako prognostický faktor, ktorý bolo potrebné vybalansovať v jednotlivých skupinách. Bola vykonaná neupravená a upravená analýza, v upravenej analýze bol adjustovaný vek, štádium ochorenia, stav ochorenia (relaps po poslednej terapii, refrakterita na všetky línie/poslednú líniu), čas do začatia liečby v 2. línii, predchádzajúca transplantácia krvotvorných buniek, počet relapsov a i. Najčastejšou liečbou u pacientov v štúdiu CORAL v 3.+ línii bola chemoterapia (v upravenej analýze 93,8%), menej často imunoterapia (30%), alogénna transplantácia (11%) a najlepšia podporná liečba (4%). V rámci analýzy boli nepriamo porovnávané ukazovatele OS a ORR. Bola použitá metóda vážená na základe jemnej stratifikácie (fine stratification weight, FSW) a tradičnejšia na základe štandardizovanej úmrtnosti (standardised mortality ratio weight, SMRW)

Obrázok 4: Výber vzorky pacientov zo štúdie CORAL



FAS –pacienti podstupujúci skúmanú liečbu, ITT – pacienti zaradení do štúdie

Zdroj: [33]

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

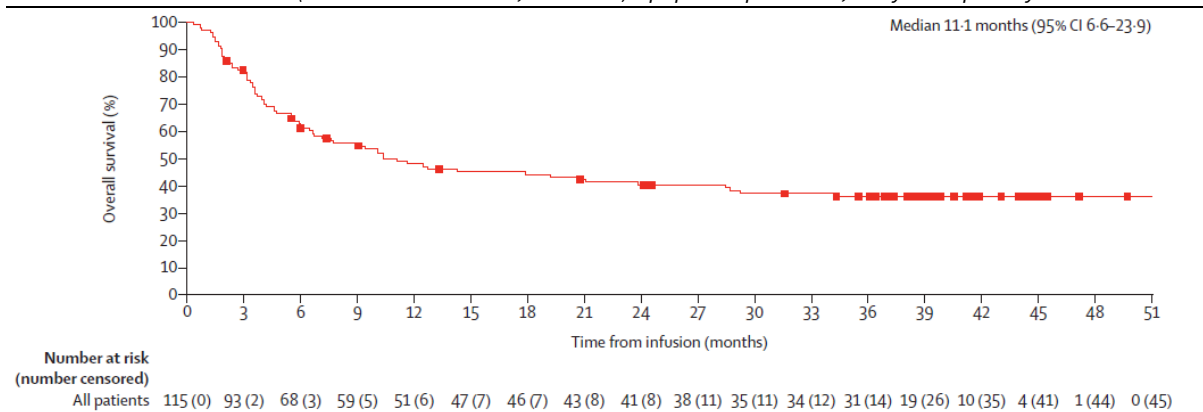
Výsledky klinických štúdií s tis-cel

V štúdiu JULIET bol pri mediáne sledovania 40,3 mesiaca dosiahnutý medián celkového prežívania (OS) 11,1 mesiaca (95% CI, 6,6-23,9) v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel. Miera 36-mesačného

celkového prežívania bola v tejto populácii 36,2% [1]. V celkovej populácii zaradenej do štúdie (z angl. Intent To Treat, ITT) bol medián OS 8,2 mesiaca (95% CI, 5,8-11,7) a miera 3-ročného prežívania dosahovala 29% [16].

Pre štúdiu A2101J nie sú najnovšie výsledky pre ukazovateľ OS verejne dostupné. Publikované staršie výsledky OS zo štúdie A2101J z mediánu sledovania 28,6 mesiacov reportujú medián OS na úrovni 22,2 mesiacov, pozorovanie bolo uskutočnené na malom počte pacientov (n=14) [35].

Obrázok 5: OS v štúdiu JULIET (medián sledovania 40,3 mesiaca) v populácii pacientov, ktorým bol podaný tis-cel



Zdroj: [1]

Výsledky tis-cel voči CHT – nepriame porovnanie

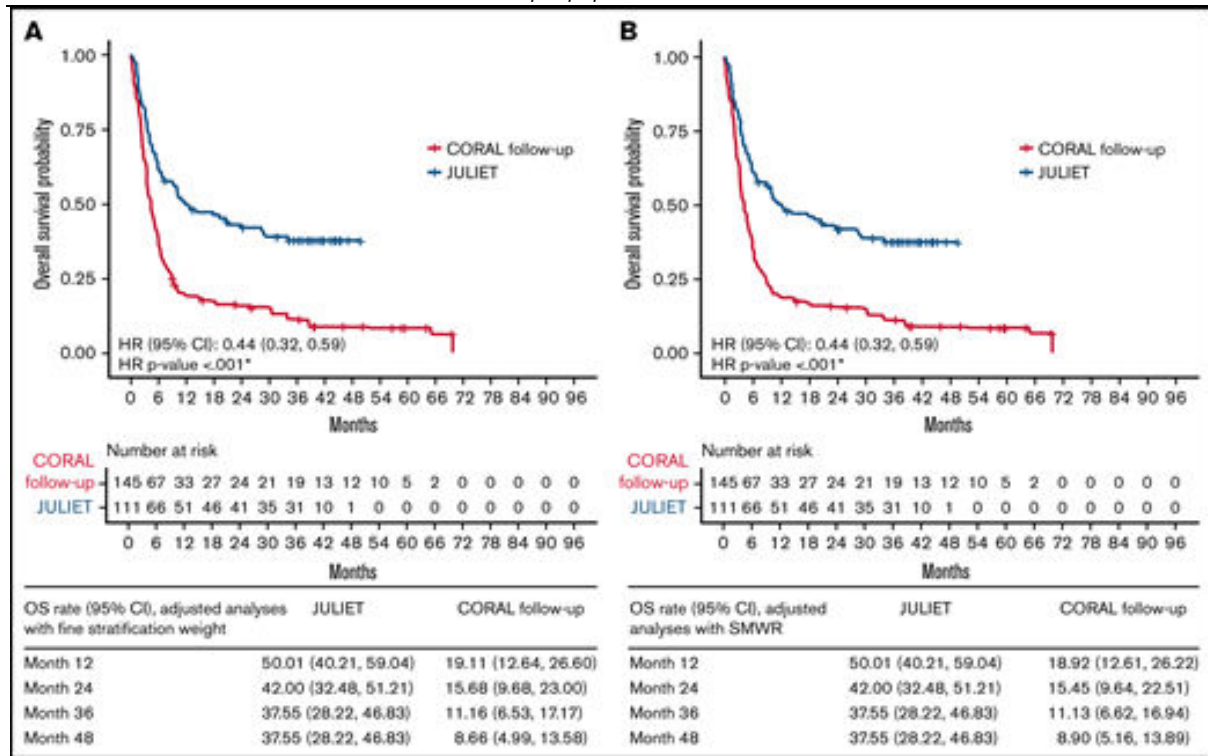
Tis-cel bol na základe výsledkov nepriameho porovnania spojený so signifikantne menším rizikom úmrtia voči porovnávanej historickej liečbe, v populácii pacientov ktorá dostala liečbu (FAS) o 46% v neupravenej analýze (OS HR = 0,54) a o 56% v upravenej analýze (OS HR = 0,44), rozdiely sú štatisticky významné. Upravená 4-ročná miera prežívania bola pre tis-cel 38% a pre liečbu v štúdií CORAL 9%. Aj v prípade ITT populácie tis-cel tiež preukázal na základe nepriameho porovnania štatisticky významne nižšie riziko úmrtia, o 35% v neupravenej analýze (OS HR = 0,65), v prípade upraveného porovnania v závislosti od použitej metódy vážená o 40% (OS HR = 0,60) a 43% (OS HR = 0,57). Miera 4-ročného prežívania v ITT populácii bola pre tis-cel 30% a 13-14% pre komparátor v závislosti od metódy [33]. Výsledky sú bližšie znázornené v tabuľkách a obrázkoch nižšie.

Tabuľka 9: OS výsledky nepriameho porovnania v populácii FAS

Metóda	Počet pacientov (n)		Medián OS v mesiacoch (95% CI)		HR (JULIET vs CORAL)	
	JULIET	CORAL	JULIET	CORAL	Odhad (95% CI)	p
Neupravená analýza	114	170	11,07 (6,64 - 23,85)	5,36 (4,34 - 6,37)	0,54 (0,41 - 0,73)	<0,001
Upravená analýza						
Metóda FSW	111	145	12,48 (6,64 - 26,68)	4,40 (3,48 - 5,45)	0,44 (0,32 - 0,59)	<0,001
Metóda SMRW	111	145	12,48 (6,64 - 26,68)	4,34 (3,48 - 5,39)	0,44 (0,32 - 0,59)	<0,001

Zdroj: [33]

Obrázok 6: Porovnanie OS v štúdiách JULIET a CORAL pre populáciu FAS



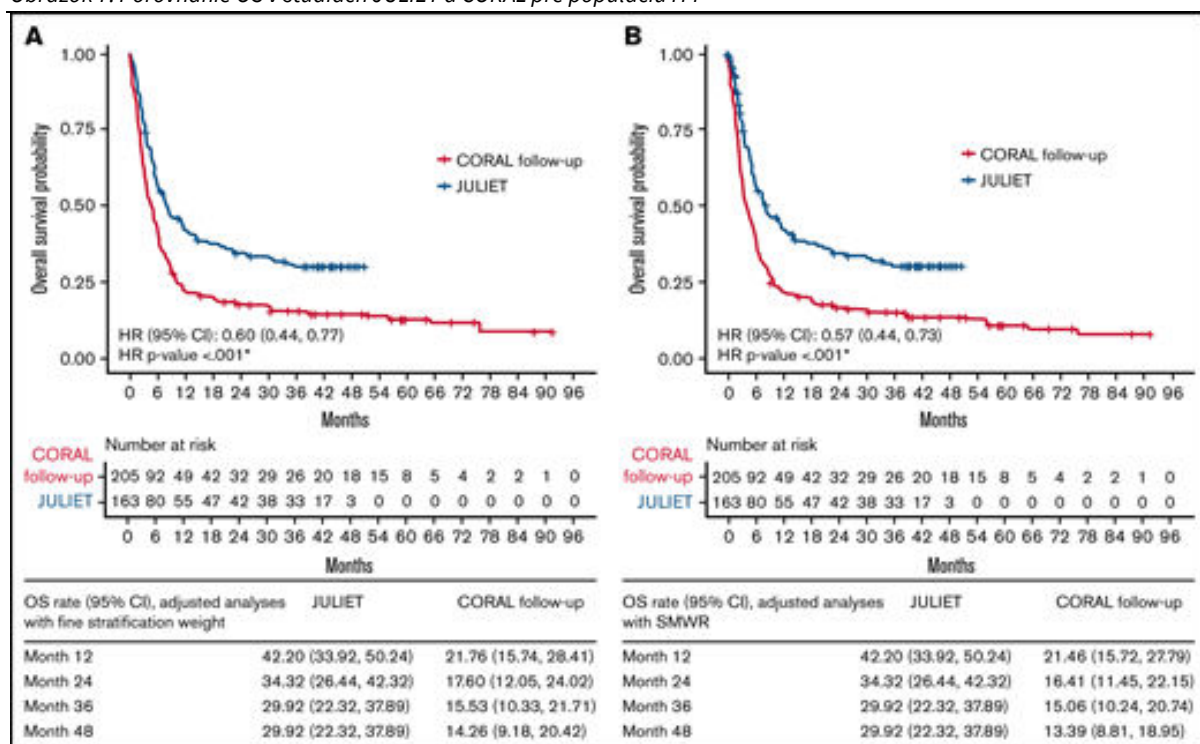
Zdroj: [33]

Tabuľka 10: OS výsledky nepriameho porovnania v populácii ITT

Metóda	Počet pacientov (n)		Medián OS v mesiacoch (95% CI)		HR (JULIET vs CORAL)	
	JULIET	CORAL	JULIET	CORAL	Odhad (95% CI)	p
Neupravená analýza	166	205	8,25 (5,82 – 11,70)	5,13 (3,88 – 6,21)	0,65 (0,51 – 0,83)	<0,001
Upravená analýza						
Metóda FSW	163	205	8,25 (5,82 – 12,42)	4,86 (3,52 – 6,08)	0,60 (0,44 – 0,77)	<0,001
Metóda SMRW	163	205	8,25 (5,82 – 12,42)	4,04 (3,25 – 5,75)	0,57 (0,44 – 0,73)	<0,001

Zdroj: [33]

Obrázok 7: Porovnanie OS v štúdiách JULIET a CORAL pre populáciu ITT



Zdroj: [33]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

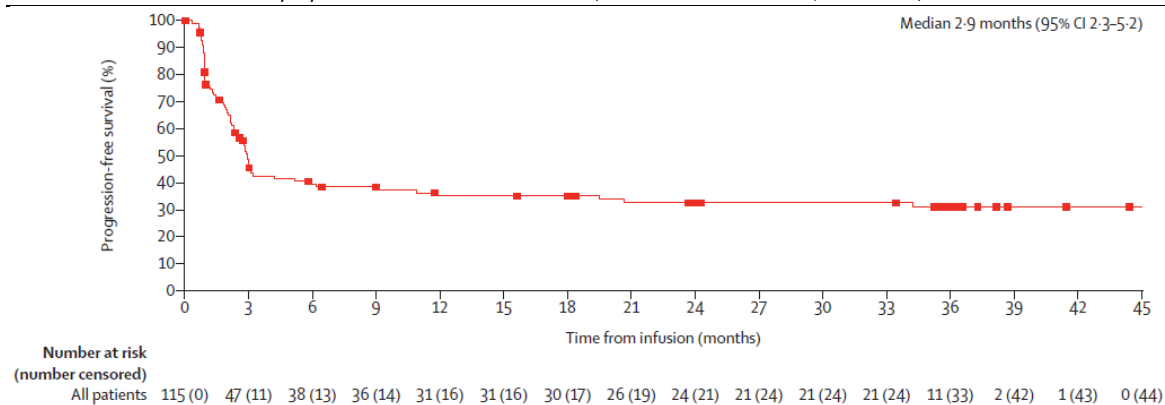
Výsledky klinických štúdií s tis-cel [1, 31, 32]

Primárnym ukazovateľom sledovaným v oboch štúdiách (JULIET a A2101J) bola celková miera odpovede (ORR). Výsledky reportujeme pre najdlhšiu dostupnú dĺžku sledovania, v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel. Prehľad výsledkov jednotlivých štúdií je k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

V štúdií JULIET bola pozorovaná miera odpovede u 53% pacientov, pričom kompletnú odpoveď dosiahlo 39% pacientov. Medián času do dosiahnutia odpovede bol 29 dní. Medián trvania odpovede nebol v štúdií JULIET dosiahnutý, pričom odhadovaná miera odpovede pretrvávajúcej 3 roky bola na úrovni 60,4% (95% CI 46,1 – 72,0). Medián prežívania bez progresie (PFS) v štúdií JULIET bol 2,9 mesiaca, pričom miera 3-ročného PFS podľa krivky zo štúdie JULIET dosahovala približne 30% (Obrázok 8).

V štúdií A2101J dosiahlo pri mediáne sledovania 60,7 mesiacov celkovú odpoveď 58% pacientov, pričom kompletnú odpoveď dosiahlo 46% pacientov. V štúdií dosahoval medián DOR 61,4 mesiaca a 60% pacientov malo pretrvávajúcu odpoveď v piatom roku. Medián PFS bol 5,8 mesiacov a miera 5-ročného PFS bola na úrovni 31%.

Obrázok 8: Pozorované PFS po podaní tis-cel v štúdií JULIET (medián sledovania 40,3 mesiaca)



Tabuľka 11: Výsledky klinických štúdií JULIET a A2101J v ukazovateľoch morbidity

Štúdia	JULIET (n=115)	A2101J (n=24)
Medián dĺžky sledovania	40,3 mesiacov	60,7 mesiacov
Počet pacientov s ORR (%; 95% CI)	61 (53,0%, 43,5-62,4)	14 (58%)
Počet pacientov s CR (%)	45 (39%)	11 (46%)
Počet pacientov s PR (%)	16 (14%)	3 (12%)
Medián DOR	Nedosiahnutý (95% CI, 10,0 – nehodnotiteľné)	61,4 mesiaca (95% CI, 3,2-nehodnotiteľné)
Miera DOR	60,4 % (95% CI, 46,1-72) po 3 rokoch	60 % (95% CI, 27-82) po 5 rokoch
Medián PFS	2,9 mesiaca (95%CI 2,3-5,2)	5,8 mesiacov (95% CI, 1,6-64,2)
Miera PFS	Nereportované	31% (95% CI, 14-51) po 5 rokoch
Medián EFS	Nereportované	Nesledované
Miera EFS	78,8% a 86,5% po 3 rokoch*	Nesledované

*Miera 3-ročného EFS u pacientov s kompletnou remisiou 3 a 6 mesiacov po podaní infúzie

Zdroj: [1, 31, 32]

Výsledky tis-cel voči CHT – nepriame porovnanie

Tis-cel bol na základe výsledkov nepriameho porovnania v populácii FAS asociovaný s významne vyššou ORR, miera odpovede bola pri neupravenom porovnaní 55% pre tis-cel a 31% pre porovnávanú historickú liečbu, rozdiel v miere odpovede bolo teda 25% (95% CI, 12% - 37%). V prípade upravených analýz mal tiež tis-cel signifikantne vyššiu ORR – 57% vs 21%, čiže rozdiel bol 36% (95% CI, 22 – 48). V populácii ITT bola pri neupravenej analýze ORR porovnateľná medzi tis-cel a komparátorom (37% vs 30%), rozdiel bol teda 7% (95% CI, -3% - 17%). V prípade upravených analýz bol rozdiel ORR podľa metódy vážená 9% a 11% v prospech tis-cel (Tabuľka 13) [33].

Tabuľka 12: ORR výsledky nepriameho porovnania v populácii FAS

Metóda	Počet pacientov (n)		ORR (%)		ORR rozdiel (JULIET vs CORAL)	
	JULIET	CORAL	JULIET	CORAL	Odhad (95% CI)	p
Neupravená analýza	98	170	55%	31%	0,25 (0,12 – 0,37)	<0,001
Upravená analýza						
Metóda FSW	95	145	57%	21%	0,36 (0,22 – 0,48)	<0,001
Metóda SMRW	95	145	57%	21%	0,44 (0,23 – 0,48)	<0,001

Zdroj: [33]

Tabuľka 13: ORR výsledky nepriameho porovnania v populácii ITT

Metóda	Počet pacientov (n)		ORR (%)		ORR rozdiel (JULIET vs CORAL)	
	JULIET	CORAL	JULIET	CORAL	Odhad (95% CI)	p
Neupravená analýza	146	205	37%	30%	0,07 (-0,03 – 0,17)	0,191
Upravená analýza						
Metóda FSW	143	205	38%	29%	0,09 (-0,01 – 0,20)	0,097
Metóda SMRW	143	205	38%	27%	0,11 (0,00 – 0,22)	0,043

Zdroj: [33]

Kvalita života (D0012, D0013) [29]

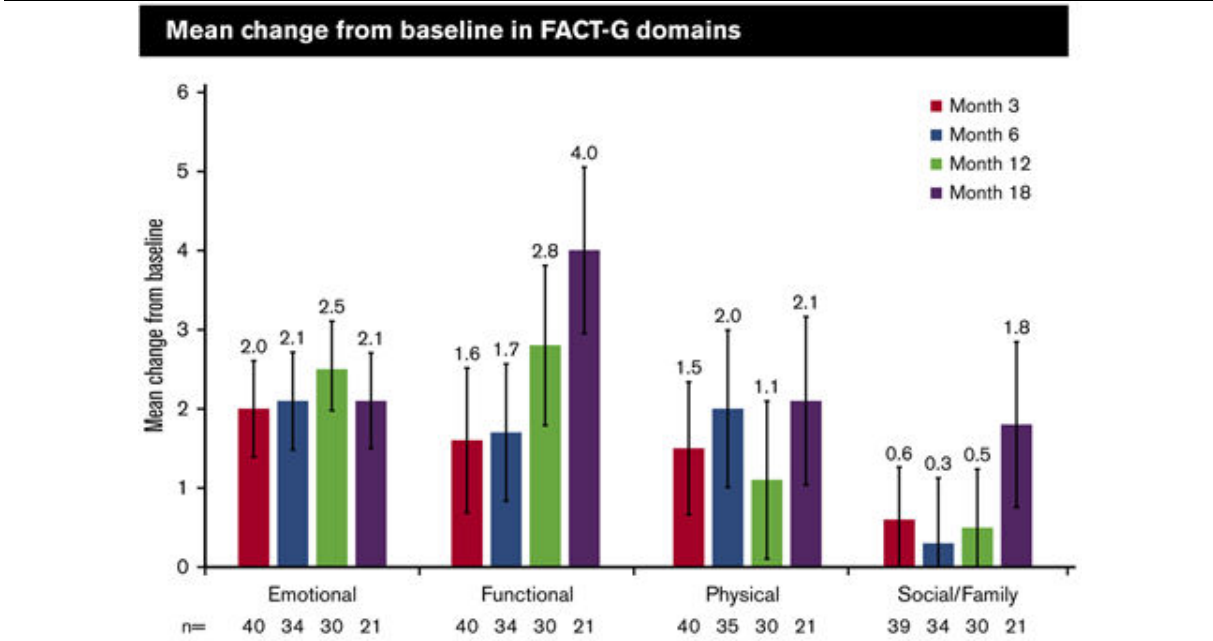
Údaje o kvalite života pacientov zo štúdie JULIET sú dostupné z mediánovej dĺžky sledovania 19,3 mesiacov. Použité boli dotazníky FACT-Lym a SF-36 pomocou ktorých bola hodnotená kvalita života v čase skrínungu a následne v 3., 6., 12. a 18. mesiaci. Údaje týkajúce sa kvality života pacientov neboli zbierané po progresii ochorenia alebo po prechode na inú liečbu.

Kvalita života bola hodnotená v čase skrínungu u 108 zo 115 (96%) pacientov na liečbe tis-cel, následne sa miera vyplnenia dotazníkov pohybovala na úrovni 65-86% v jednotlivých mesiacoch. Najčastejším dôvodom nevyplnenia dotazníkov bola progresia ochorenia alebo smrť. Dotazníky boli väčšinou vyplnené pacientmi s klinickou

odpovedou na liečbu, veľmi málo pacientov bez odpovede na liečbu dokončilo hodnotenie kvality života z dôvodu úmrtia alebo vystúpenia zo štúdie.

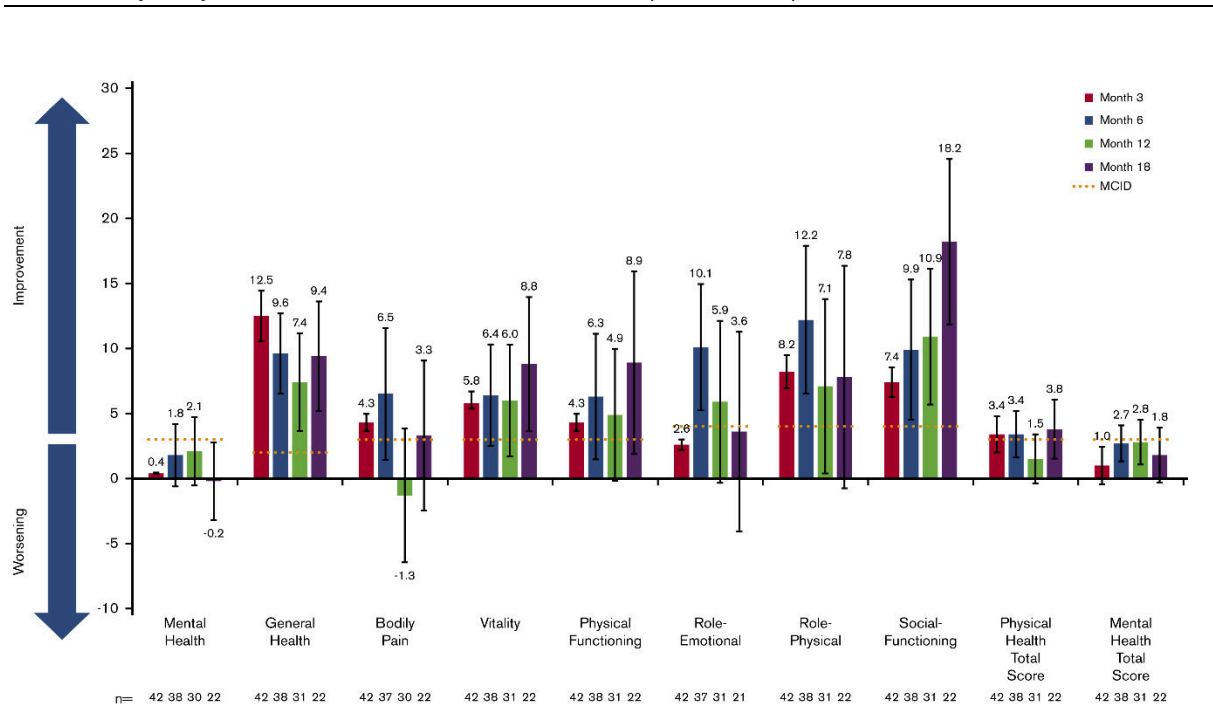
U pacientov odpovedajúcich na liečbu tis-cel (CR, PR) bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v kvalite života pri oboch metódach použitých v štúdiu (FACT-Lym a SF-36) až do 18 mesiacov. Priemerné skóre modulu FACT-G u pacientov s odpoveďou bolo vyššie v porovnaní so základným skóre (zo skríningu) a to v každom časovom bode a vo všetkých doménach (Obrázok 9). Pri použití SF-36 metódy bolo pozorované v priemere klinicky významné zlepšenie kvality života v piatich z ôsmich domén u pacientov s odpoveďou na liečbu (Obrázok 10).

Obrázok 9: Výsledky v ukazovateli kvalita života v štúdiu JULIET u pacientov s odpoveďou na liečbu (FACT-G)



Zdroj: [29]

Obrázok 10: Výsledky v ukazovateli kvalita života v štúdiu JULIET u pacientov s odpoveďou na liečbu (SF-36)



Zdroj: [29]

Porovnanie tis-cel voči komparátoru CHT

DR nepredložil porovnanie tis-cel voči CHT 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 JULIET, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Porovnanie bezpečnostných výsledkov tis-cel voči komparátorom nebolo DR predložené, nepriame porovnanie predložené DR obsahuje iba výsledky porovnania účinnosti.

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1, 31, 34]

Výsledky porovnania bezpečnosti tis-cel a záchranej chemoterapie (CHT) nie sú k dispozícii. Štúdia JULIET mala jednoramenný dizajn a DR nepredložil nepriame porovnanie zahŕňajúce komparatívnu bezpečnosť týchto intervencií. Pre liečbu tis-cel reportujeme výsledky zo štúdie JULIET u pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel.

Bezpečnostné výsledky štúdie JULIET pri mediáne sledovania 14 mesiacov uvádzame v bodoch nižšie:

- Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa patrili syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) (58%), anémia (48%), pyrexia (35%), znížený počet neutrofilov (34%), znížený počet trombocytov (33%), znížený počet leukocytov (33%) a hnačka (32%).
- Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami osobitného záujmu stupňa 3 a 4, ktoré sa vyskytli v priebehu prvých 8 týždňov po podaní tis-cel boli CRS (22%), cytopénie, ktoré nevymizli do 28 dní (32%), infekcie (20%), neurologické udalosti (12%) a febrilná neutropénia (15%). Podrobnejšie údaje sú reportované v obrázku nižšie (Obrázok 11)
- Medián času od infúzie do nástupu symptómov CRS bol 3 dni a medián trvania CRS bol 7 dní (2-30). 24% pacientov muselo byť v dôsledku CRS monitorovaných na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS). 6% pacientov bolo liečených vysokými dávkami vazopresorických liekov, 24% vyžadovalo mechanickú ventiláciu, 7% endotracheálnu intubáciu, 5% podstúpilo dialýzu, 14% pacientov sa liečilo tocilizumabom (nie viac ako dvomi dávkami) a 10% bol podávaný tocilizumab v kombinácii s glukokortikoidmi.
- Väčšina neurologických udalostí (21% pacientov) sa vyskytla do 8 týždňov po infúzii tis-cel a boli prechodné, medián trvania udalostí bol 14 dní. V 12% sa jednalo o nežiaduce neurologické udalosti stupňa 3 a 4, nevyskytol sa žiadny fatálny prípad cerebrálneho edému. Najčastejšie sa vyskytovali bolesti hlavy (20%) v čase menej ako 8 týždňov po podaní infúzie. Hlásené boli encefalopatia, tremor, dysfágia, afázia, stav zmätenosti, delírium, tremor, agitácia, somnolencia, záchvaty a i.. Neurologické udalosti stupňa 3 a 4 sa u 9 pacientov objavili súbežne so CRS.
- Z dôvodu predchádzania riziku infekcií a ich komplikácií bol 30% pacientov podávaný intravenóznym imunoglobulínom (Intravenous immune globulin, IVIG).
- Reportované boli tri úmrtia pacientov do 30 dní po infúzii v dôsledku progresie ochorenia. Žiadne úmrtie z dôvodu nežiaducich udalostí nebolo hlásené, ktoré by bolo investigátorom vyhodnotené ako súvisiace s liečbou.

Dlhodobé bezpečnostné výsledky z mediánu sledovania 40,3 mesiacov potvrdzujú bezpečnostný profil tis-cel, nové bezpečnostné signály neboli identifikované. Ako najčastejšie nežiaduce udalosti osobitného záujmu stupňa 3 a viac

boli z dlhodobého hľadiska reportované cytopénie, ktoré zväčša vymizli do 9. mesiaca po podaní infúzie (okrem lymfocytopénie). Neurologické nežiaduce udalosti sa často vyskytovali súbežne so syndrómom uvoľňovania cytokínov. Úmrtia súvisiace s liečbou neboli reportované.

Obrázok 11: Bezpečnostné výsledky štúdie JULIET (medián sledovania 14 mesiacov)

Type of Adverse Event	Patients with Any Event (N=111)	Patients with Events Starting ≤8 Wk after Infusion (N=111)	Patients with Events Starting >8 Wk after Infusion (N=96)
		number of patients (percent)	
Any adverse event	111 (100)	111 (100)	69 (72)
Adverse event suspected to be related to study drug	99 (89)	96 (86)	30 (31)
Serious adverse event	72 (65)	55 (50)	30 (31)
Serious adverse event suspected to be related to study drug	52 (47)	46 (41)	9 (9)
Grade 3 or 4 adverse event	99 (89)	94 (85)	47 (49)
Grade 3 or 4 adverse event suspected to be related to study drug	70 (63)	64 (58)	21 (22)
Adverse events of special interest†			
Cytokine release syndrome‡			
Any grade		64 (58)	0
Grade 3		15 (14)	0
Grade 4		9 (8)	0
Infection			
Any grade		38 (34)	37 (39)
Grade 3		20 (18)	13 (14)
Grade 4		2 (2)	4 (4)
Cytopenia not resolved by day 28§			
Any grade		49 (44)	NA
Grade 3		18 (16)	NA
Grade 4		18 (16)	NA
Neurologic event¶			
Any grade		23 (21)	5 (5)
Grade 3		8 (7)	3 (3)
Grade 4		5 (5)	0
Febrile neutropenia			
Any grade		17 (15)	2 (2)
Grade 3		14 (13)	1 (1)
Grade 4		2 (2)	1 (1)
Tumor lysis syndrome			
Any grade		1 (1)	0
Grade 3		1 (1)	0
Grade 4		0	0

Zdroj: [1]

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

Tis-cel je jednorázovo podávaný v intravenózne forme pacientovi iba 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 závažnými 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 ohľadom podávania lieku, liečbe a starostlivosti o pacientov liečených tis-cel.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Tis-cel preukázal klinickú účinnosť v ukazovateľoch mortality a morbiditu na základe výsledkov jednoramennej pivothnej štúdie JULIET a podpornej štúdie A2101J. Tieto štúdie nemali rameno s komparátorom, chýbajú preto údaje z klinických skúšaní priamo porovnávajúce tis-cel s komparátorom – záchrannou chemoterapiou. Prínos voči existujúcej terapii je preto ťažké určiť a je spojený s významnou neistotou.

Do pivothnej štúdie JULIET bolo zaradených 167 pacientov, z ktorých iba približne dve tretiny podstúpili liečbu tis-cel (n=115, 69%). Do štúdie A2101J bolo zaradených 32 pacientov s DLBCL, pričom infúziu tis-cel dostalo 24 pacientov. Značná časť pacientov teda liečbu napokon nepodstúpila, čo považujeme za dôležitý aspekt z hľadiska úhrady lieku.

V štúdiu JULIET bol pri mediáne sledovania 40,3 mesiaca dosiahnutý medián OS 11,1 mesiaca (95% CI, 6,6-23,9) u pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel (n=115). Miera 36-mesačného prežívania bola v tejto populácii 36,2%. V populácii ITT bol pozorovaný medián OS 8,2 mesiacov (95% CI, 5,8-11,7) a miera 3-ročného prežívania bola na úrovni 29%.

V štúdiu A2101J bol pri mediáne sledovania 28,6 mesiacov pozorovaný medián OS 22,2 mesiacov, pozorovanie však bolo uskutočnené na malom počte pacientov, ktorým bola podaná liečba (n=14).

53% pacientov z populácie, ktorej bola podaná intervencia v štúdiu JULIET (medián sledovania 40,3 mesiaca) dosiahlo celkovú odpoveď, pričom kompletnú odpoveď na liečbu dosiahlo 39% pacientov. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý, odhadovaná miera odpovede pretrvávajúcej 3 roky bola na úrovni 60,4% (95% CI 46,1 – 72,0). Medián PFS bol 2,9 mesiaca, pričom miera 3-ročného PFS bola podľa krivky PFS približne 30%.

V štúdiu A2101J bola pri mediáne sledovania 60,7 mesiacov pozorovaná celková odpoveď u 58% pacientov, pričom kompletnú odpoveď dosiahlo 46% pacientov. V štúdiu dosahoval medián DOR 61,4 mesiaca a 60% pacientov malo pretrvávajúcu odpoveď v piatom roku. Medián PFS bol 5,8 mesiacov a miera 5-ročného PFS bola na úrovni 31%.

Tieto výsledky v ukazovateľoch mortality a morbiditu z klinických skúšaní považujeme za klinicky významné vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s R/R DLBCL. Prínos voči existujúcej štandardnej terapii je vzhľadom na chýbajúce priame komparatívne údaje zo štúdiu zložité určiť.

DR predložil na preukázanie prínosu voči komparátoru publikované nepriame porovnanie od Maziarz et al. (2022) [33], kde bol tis-cel nepriamo porovnávaný s historickou liečbou v 3.+ línii liečby DLBCL metódou váženého propenzného skóre, pričom najväčšie zastúpenie mala chemoterapia. Na základe výsledkov nepriameho porovnania bol tis-cel spojený so štatisticky významným predĺžením celkového prežívania, či už v populácii liečených pacientov (FAS) alebo pacientov so zámerom liečiť (ITT) pri všetkých typoch použitých analýz (Tabuľka 9, Tabuľka 10). V ukazovateli ORR bol tis-cel v populácii FAS asociovaný so štatisticky významným rozdielom ORR v prospech tis-cel (Tabuľka 12). V populácii ITT tis-cel dosiahol štatisticky významný rozdiel ORR iba v jednej z troch použitých analýz (Tabuľka 13). Výsledky nepriameho porovnania sú spojené s neistotou z dôvodu viacerých limitácií tejto analýzy (pozri časť 4.4.2).

Kvalita života pacientov bola hodnotená v štúdiu JULIET s použitím dotazníkov FACT-Lym a SF-36, údaje sú dostupné z mediánovej dĺžky sledovania 19,3 mesiacov. Pri oboch použitých metódach merania bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v kvalite života u pacientov odpovedajúcich na liečbu. Výsledky je však

potrebné interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na dizajn štúdie JULIET (nekontrolovaný, nerandomizovaný a otvorený dizajn).

Bezpečnostné výsledky porovnávajúce tis-cel s CHT nie sú k dispozícii. S liečbou tis-cel sú spájané závažné bezpečnostné riziká. V štúdiu JULIET boli hlásené nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 u prevažnej časti pacientov (89%), väčšina sa vyskytla do 8 týždňov od podania infúzie. 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 reportované najmä cytopénie, ktoré zväčša vymizli do 9. mesiaca po podaní infúzie. Potrebné je dôsledné zaškolenie zdravotníckych pracovníkov ohľadom podania lieku, a liečby a starostlivosti o pacientov liečených tis-cel.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia JULIET a A2101J

Štúdie JULIET a A2101J neobsahovali rameno s komparátorom, štúdie teda nereportujú komparatívne výsledky, čo považujeme za hlavnú limitáciu. Pri interpretácii výsledkov je teda potrebné vziať do úvahy nekontrolovaný dizajn štúdií a s ním súvisiace možné riziko bias. Do štúdie JULIET bolo zaradených limitovaný počet pacientov (167), z ktorých iba približne dve tretiny podstúpili liečbu tis-cel (n=115, 69%). Nižší celkový počet pacientov v štúdiu vyplýva zo zriedkavého výskytu ochorenia (orphan ochorenie). Medzi hlavné dôvody pre nepodanie liečby patrila progresia ochorenia a úmrtie počas čakania na výrobu lieku, pre časť pacientov nebolo možné liek vyrobiť. V štúdiu bol pozorovaný dlhší ako očakávaný čas na výrobu lieku, čo malo vplyv na zotrvanie pacientov v štúdiu do infúzie [38]. V štúdiách boli hodnotené relevantné ukazovatele, medián OS a PFS bol dosiahnutý. Výsledky štúdie JULIET z 40,3 mesačného sledovania považujeme za dostatočne zrele pre odhad dlhodobého prínosu. ORR bola hodnotená nezávislou komisiou, čo je považované za preferovaný prístup. Štúdia A2101J poskytuje údaje z ešte dlhšieho sledovania (60,7 mesiacov), bola však uskutočnená na malej vzorke pacientov (n=24).

Štúdie považujeme z hľadiska inklúzných a exklúzných kritérií a patientskych charakteristík za dostatočne podobné. NICE identifikoval medzi štúdiami JULIET a A2101J určité rozdiely, napr. v režimoch lymfodeplečnej terapie a proporcie pacientov podstupujúcich premostovacia liečbu, ale akceptoval použitie spojených výsledkov (z angl. Pooled results) týchto dvoch štúdií v rozhodovacom procese [39].

Nepriame porovnanie [33]

Pri interpretácii výsledkov nepriameho porovnania od Maziarz et al. (2022) je potrebné brať do úvahy viaceré limitácie, ktoré vnášajú do výsledkov neistotu. Liečba lymfómu pokročila od uskutočnenia štúdie CORAL, kde bolo pozorovaných menej neskorších liečob (4.+ lúnia liečby) ako aj rozdiel v type používanej následnej liečby. V štúdiu CORAL bola najčastejšou používanou následnou liečbou chemoterapia, zatiaľ čo v štúdiu JULIET boli často používané imunoterapie, biologické liečivá a chemoterapia. Taktiež došlo medzi uskutočnením štúdií CORAL a JULIET k pokroku z hľadiska zobrazovacích metód – extranodálne postihnutie nemusí byť úplne porovnateľné medzi CORAL a JULIET. Niektoré faktory ako genetické zmeny a veľký objem nádoru boli považované za dôležité, ale neboli dostupné v CORAL údajoch – nebolo ich teda možné upraviť. Taktiež dôležité charakteristiky ako hladina LDH a výkonnostný stav podľa ECOG nebolo možné upraviť, keďže chýbalo viac ako 20% týchto údajov v CORAL zdrojových dátach. Porovnanie ORR je limitované tým, že v CORAL boli použité staršie definície klinickej odpovede oproti JULIET (1999 vs 2007 kritériá medzinárodnej pracovnej skupiny) a rozdielny čas zhodnotenia odpovede. Informácie ohľadom PFS neboli dostupné v dátach zo štúdie CORAL, porovnanie teda nebolo možné vykonať pre tento ukazovateľ.

Externá validita

Klinická štúdia JULIET a A2101J [40]

Štúdie JULIET a A2101J považujeme z hľadiska externej validity za dostatočne reprezentatívne. Nedostatkom je obmedzenie populácie pacientov v štúdiách na základe inklúzných a exklúzných kritérií – zaradení mohli byť výlučne pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0-1, očakávaným prežívaním nad 12 týždňov a pacientov,

u ktorých zlyhala AutoSCT alebo nie sú vhodní na/nesúhlasia s transplantáciou. Tieto kritériá nemusia zodpovedať populácii v bežnej klinickej praxi – populácia v štúdiách teda úplne nereflektuje rozličnosť pacientov v 3. línii liečby v klinickej praxi, ktorí môžu byť v horšom zdravotnom stave. Títo pacienti by v klinickej praxi mohli mať odlišný (nižší) efekt alebo toleranciu liečby ako bolo pozorované v štúdiu. Dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečby tis-cel z klinických skúšaní teda nie sú dostupné pre podskupinu pacientov s iným výkonnostným stavom, odlišným očakávaným prežívaním a pacientov vhodných na transplantáciu. RWE dáta prezentované DR vo FER z registra CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research – Centrum pre medzinárodný výskum transplantácií krvi a kostnej drene) v Kanade a USA naznačujú znížený efekt (v ORR, OS) u populácie, ktorá by nespĺňala kritériá potrebné pre zaradenie do štúdie JULIET (napr. ECOG skóre 2 a viac) [41]. Tieto údaje pochádzajú z kratšieho sledovania (medián dĺžky sledovania 15,8 mesiaca) a výsledky sú spojené s neistotou, keďže nejde o intervenčné klinické skúšanie.

Navrhané indikačné obmedzenie ani indikácia podľa SPC nešpecifikuje liečbu podľa vhodnosti pacienta na autológnu transplantáciu. NICE po konzultácii s klinickými expertmi nepovažoval za vhodné obmedzenie indikácie na liečbu pacientov, ktorí sú nevhodní na autológnu transplantáciu, keďže nie je možné spoľahlivo definovať týchto pacientov na základe objektívnych klinických kritérií [42]. Stotožňujeme sa s postojom NICE, obmedzenie indikácie podľa vhodnosti na transplantáciu nepovažujeme za vhodné.

Nepriame porovnanie

V nepriamom porovnaní od Maziarz et al. (2022) boli ako zdroj dát pre účinnosť použité patientske dáta zo štúdie CORAL [36, 37]. Populáciu a charakteristiky pacientov v štúdiu CORAL považujeme za dostatočne podobnú so štúdiami tis-cel pre účely porovnania, v súlade s odporúčaním NICE [27, str. 27]. Patientske charakteristiky sa však môžu odlišovať v bežnej klinickej praxi. V dodatočnom sledovaní štúdie CORAL bola ako následná liečba v 3.+ línii používaná hlavne chemoterapia. Jednotlivé režimy chemoterapie a ich zastúpenie z CORAL nie sú v nepriamom porovnaní uvedené a nie je teda možné overiť, či by reprezentovali liečbu používanú na Slovensku. Nepriame porovnanie neobsahuje porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti, čo predstavuje jeho ďalšiu významnú limitáciu.

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

Tisagenlecleucel pri požadovanej výške úhrady 305 984,82€ v NIHO nastavení spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Tis-cel dosahuje ICUR voči CHT v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške 125,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok tis-cel voči CH. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO tis-cel dosahuje ICUR voči CHT 139,2-tisíc €/QALY, teda tis-cel je nákladovo efektívny. Tis-cel preukázal v NIHO nastavení klinický prínos voči štandardu liečby CHT (■ QALY), kategorizovanie lieku Kymriah by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s DLBCL na Slovensku.

Výsledok je spojený so strednou mierou neistoty, najmä z dôvodu predpokladu plného vyliečenia pacientov a odvodzovania chýbajúcich PFS dát z OS pre CHT. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni ■€.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami pre tis-cel z jednoramennej klinickej štúdie JULIET (data cut-off 1.7.2019). Komparátor CHT vychádza z dvoch štúdií CORAL: Van Den Neste, 2016 – medián sledovania 32,8 mesiaca [43] a Van Den Neste, 2017 – medián sledovania 30,1 mesiaca [44]. V rámci výzvy č. 2 NIHO žiadalo o doplnenie novších dát pri mediáne sledovania 40,3 mesiaca v štúdii JULIET (data cut-off 20.2.2020). V odpovedi na výzvu DR preukázal, že novšie výsledky sa vo veľkej miere zhodujú s dodanými dátami z 1.7.2019 a preto do modelu nevložil novšie dáta. Odpoveď DR akceptujeme a model dodaný v pôvodnej žiadosti o kategorizáciu z 6.9.2022 považujeme za základný scenár.

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 progresie (z angl. progression-free survival, PFS), 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 ukončili liečbu pred infúziou, bola účinnosť, náklady a QALY založené na údajoch komparátora CHT. Presuny medzi jednotlivými stavmi sú dané OS a PFS projekciami.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 56 rokov, za priemernú hmotnosť 78,5kg a za priemerný povrch tela 1,91m² (údaje prevzaté zo štúdie JULIET). Zvolený bol časový horizont 44 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s 37,1% 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 údajoch z klinických štúdií JULIET (data cut-off: 1. júl 2019) a pre CHT sú založené na štúdiách CORAL. DR v prípade CRS predpokladá predĺženie hospitalizácie o 11 dní. V prípade výskytu aplázie B-buniek sa predpokladá 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**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

V rámci výzvy č. 2 sme žiadali dodať novšie dáta zo štúdie JULIET (DR použil dáta z cut-off 1.7.2019, zatiaľ čo sú dostupné dáta aj z cut-off 20.2.2020). DR v odpovedi na výzvy uviedol, že novšie dáta sú konzistentné s dodanými dátami a preto ich nezapracoval do modelu. Ako prvý argument uviedol vizuálnu kontrolu, kde porovnával OS a PFS krivky z dodaného modelu s OS a PFS krivkami tvorenými novými dátami. Dodané grafy boli veľmi nízkej kvality, ale dalo sa z nich vyčítať, že krivky sa prekrývajú (viď Obrázok 12 a

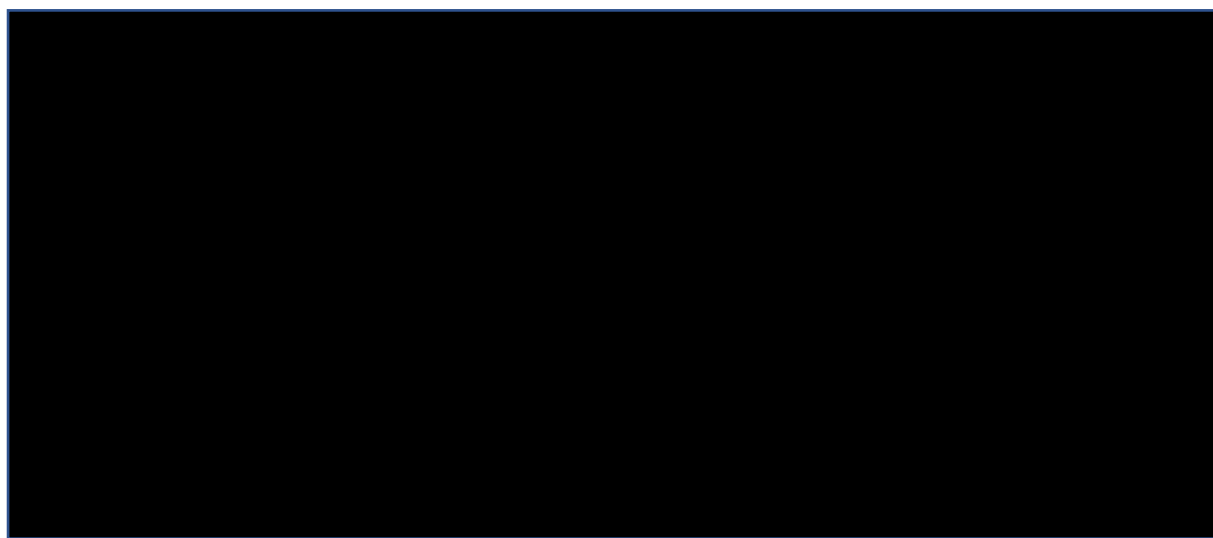
- Obrázok 13).
- Ako ďalší argument DR spomína najnovšie nepriame porovnanie z publikácie Maziarz, 2022 [33], ktoré je postavené na najnovších dátach z JULIET (cut-off 20.2.2020), kde HR medzi OS z tis-cel a OS z CHT vychádza 0,54, zatiaľ čo v základnom scenári je hodnota ■. Hodnoty sú si dosť podobné, pričom využitie novšej HR hodnoty by viedlo k lepšiemu výsledku tis-cel, preto rozhodnutie DR v tomto argumente berieme ako konzervatívne.
- NIHO akceptuje oba argumenty, a teda akceptuje aj to, že model dodaný DR je postavený na dátach z cut-off 1.7.2019.

Obrázok 12: Porovnanie PFS zo základného scenára s PFS z najnovších dát



Zdroj: Odpoveď na výzvu č. 2

Obrázok 13: Porovnanie OS zo základného scenára s OS z najnovších dát



Zdroj: Odpoveď na výzvu č. 2

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR pre projekciu OS počas prvých troch rokov použil pozorované Kaplan-Meierove dáta (KM dáta). Po treťom roku bol OS odvodený na základe všeobecnej mortality upravenej pomocou štandardného pomeru úmrtia (z angl. standard mortality ratio, SMR) s hodnotou 1,09.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Projekciu OS podľa nastavenia od DR neakceptujeme, pretože ide o naivné porovnanie. V rámci odpovede na výzvu č. 2 DR dodal ďalší scenár, v ktorom namiesto pozorovaných KM dát využíva ich aproximáciu pomocou funkcie spline s jedným uzlom počas prvých 43 mesiacov. OS pre komparátor je určené cez MAIC s HR = 0,57 počas prvých 43 mesiacov. Aj keď KM dáta pre OS sú dostupné pre prvých 43 mesiacov, dáta pre PFS sú dostupné len počas prvých 39 mesiacov. Preto sme upravili dĺžku aproximácie pomocou funkcie spline s jedným uzlom na 36 mesiacov (3 roky), ako bolo pôvodné nastavenie v základnom scenári. Výber funkcie spline s jedným uzlom má vzhľadom na AIC a BIC najlepší štatistický fit. Taktiež táto funkcia vizuálne veľmi dobre aproximuje KM dáta. S jej výberom súhlasíme. Táto úprava navyšuje ICUR oproti základnému scenáru o 8,1-tisíc €/QALY (zmena ICUR zahŕňa aj úpravu projekcie PFS).
- Aproximáciu OS po treťom roku sledovania pomocou všeobecnej mortality upravenej o faktor SMR = 1,09 akceptujeme, avšak je spojená s neistotou pre krátke sledovanie dát. Nastavenie tak predpokladá, že pacienti po 3. roku od podania tis-cel sú vyliečení, majú však mierne vyššiu úmrtnosť. V NICE sa využil podobný postup, kde po 2, 3, 4 alebo 5 rokoch (v závislosti od NICE scenára) simulovali OS pomocou všeobecnej mortality (s a aj bez smr = 1,09). Klinický odborníci kontaktovaní NICE-om sa vyjadrili, že pacienti, u ktorých nenastal relaps po dvoch rokoch, sú považovaní za vyliečených a zvyčajne nie sú ďalej klinicky sledovaní. Zároveň výbor z NICE pomenoval neistotu v dlhodobom prežívaní najmä z dôvodu, že dáta dlhodobého prežívania nie sú k dispozícii. [27]

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Gompertz		
Log-Normal		
Log-Logistic		
Gamma		
Spline with single knot		
Spline with two knots		
Spline with three knots		
Spline with four knots		

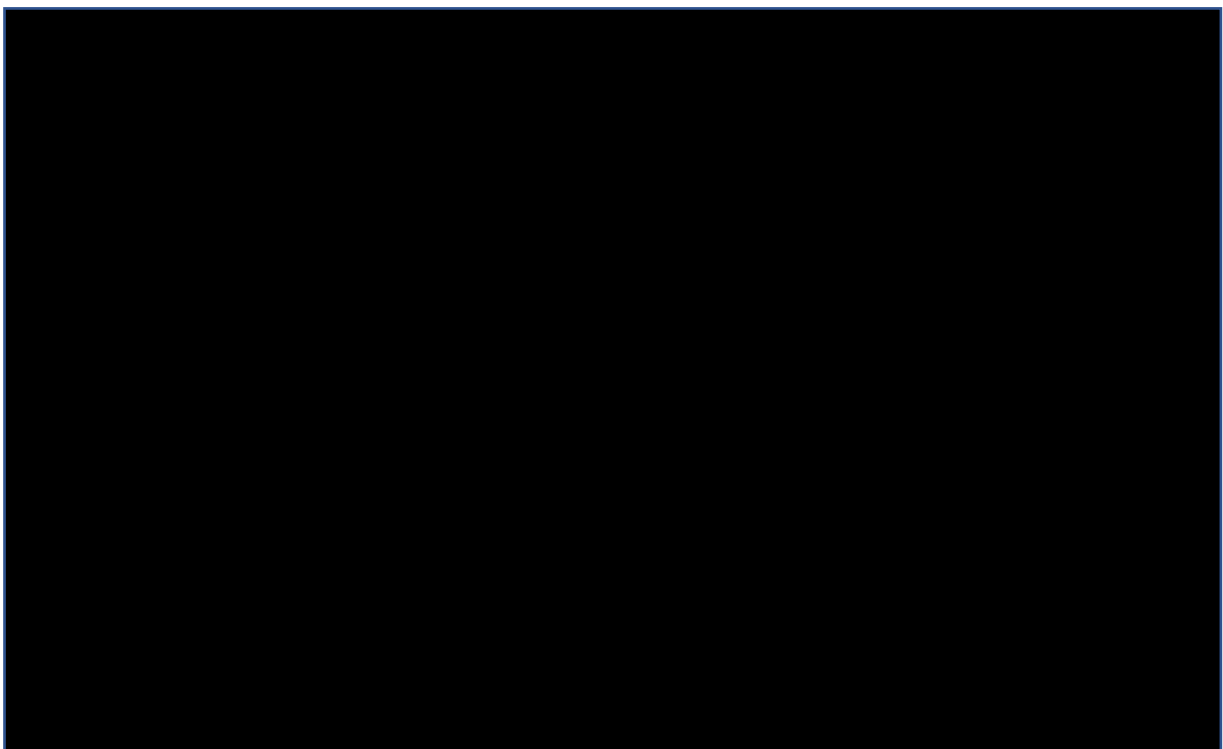
Zdroj: farmako-ekonomický model dodaný DR

Obrázok 14: Prehľad parametrizácií pre ukazovateľ OS počas prvých 40 mesiacov)



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

Obrázok 15: Projekcie OS kriviek a KM-dát pre tis-cel a CHT



*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 progresie

Pre projekciu PFS v tis-cel sa prvé tri roky použili pozorované KM dáta. Po treťom roku sa predpokladalo, že PFS ostáva v oboch ramenách konštantné (teda nenastávali už žiadne progresie), až kým nedosiahne OS. Následne je PFS zhodné s OS.

Údaje o PFS pre CHT neboli dostupné, preto na projekciu PFS DR využil proporčnosť medzi OS a PFS. Článok Lee et al. (2009, [45]) preukazuje proporčnosť medzi OS a PFS v prípade NHL (DLBCL je typ NHL), vďaka ktorej sa dá spočítať HR medzi OS a PFS. DR využíva túto vlastnosť v štúdiu NCT00137995 (Gisselbrecht, 2010, [46]), v ktorej sú dostupné údaje aj pre OS, aj pre PFS. V tejto štúdiu DR využíva krivky OS a PFS z oboch ramien (R-ICE a R-DHAP), aby z nich spočítal HR = $\frac{PFS}{OS}$. Toto HR uplatnil na krivku OS v predloženom modeli pre CHT, aby dosiahol krivku PFS pre CHT. Teda PFS krivka pre CHT je spočítaná cez HR, ktoré určuje vzťah medzi OS a PFS. HR je uplatnené na prvé tri roky. Následne PFS ostáva konštantné, kým nedosiahne OS. Potom krivka PFS kopíruje krivku OS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Projekciu PFS pre tis-cel podľa nastavenia od DR neakceptujeme. Štandardne preferujeme parametrizáciu KM dát pred priamymi KM dátami, keďže KM dáta obsahujú tzv. schody, ktoré sú nepravdepodobné v klinickej praxi. V rámci výzvy č. 2 DR dodal ďalší scenár, v ktorom miesto využitia priamych KM dát ich parametrizuje pomocou funkcie spline s dvoma uzlami počas prvých 43 mesiacoch. Následne PFS ostáva konštantné, kým nedosiahne OS, potom PFS je zhodné s OS. Keďže KM dáta per PFS sú dostupné len prvých 39 mesiacov, parametrizáciu sme skrátili z 43 mesiacov na 36, ako to bolo pôvodne nastavené v základnom scenári. V NIHO scenári preferujeme toto nastavenie. Výber funkcie spline s dvoma uzlami má vzhľadom na AIC a BIC najlepší štatistický fit. S jej výberom súhlasíme. Táto úprava navyšuje ICUR oproti základnému scenáru o 8,1-tisíc €/QALY (zmena ICUR zahŕňa aj úpravu projekcie OS).
- Akceptujeme výpočet PFS pre CHT z OS pomocou HR s neistotou. Neistota je spôsobená dvoma aspektmi: 1) Článok Lee et al. (2010, [45]) zahŕňa viaceré typy NHL, nielen DLBCL, a teda vlastnosť proporcionality medzi OS a PFS môže byť skreslená ostatnými typmi NHL. 2) Štúdia NCT00137995 uvažuje pacientov vo veku 18-65 rokov, zatiaľ čo cieľovou populáciou v základnom scenári sú všetci dospelí ľudia. Taktiež nezahŕňa všetky možnosti CHT na Slovensku – odborník okrem R-ICE a R-DHAP spomenul aj R-GDP. NICE akceptoval toto nastavenie vo svojom hodnotení ([39], str. 502). Preto akceptujeme predpoklad proporcionality medzi OS a PFS v DLBCL.

Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	AIC	BIC
Exponential	■	■
Weibull	■	■
Gompertz	■	■
Log-Normal	■	■
Log-Logistic	■	■
Gamma	■	■
Spline with single knot	■	■
Spline with two knots	■	■

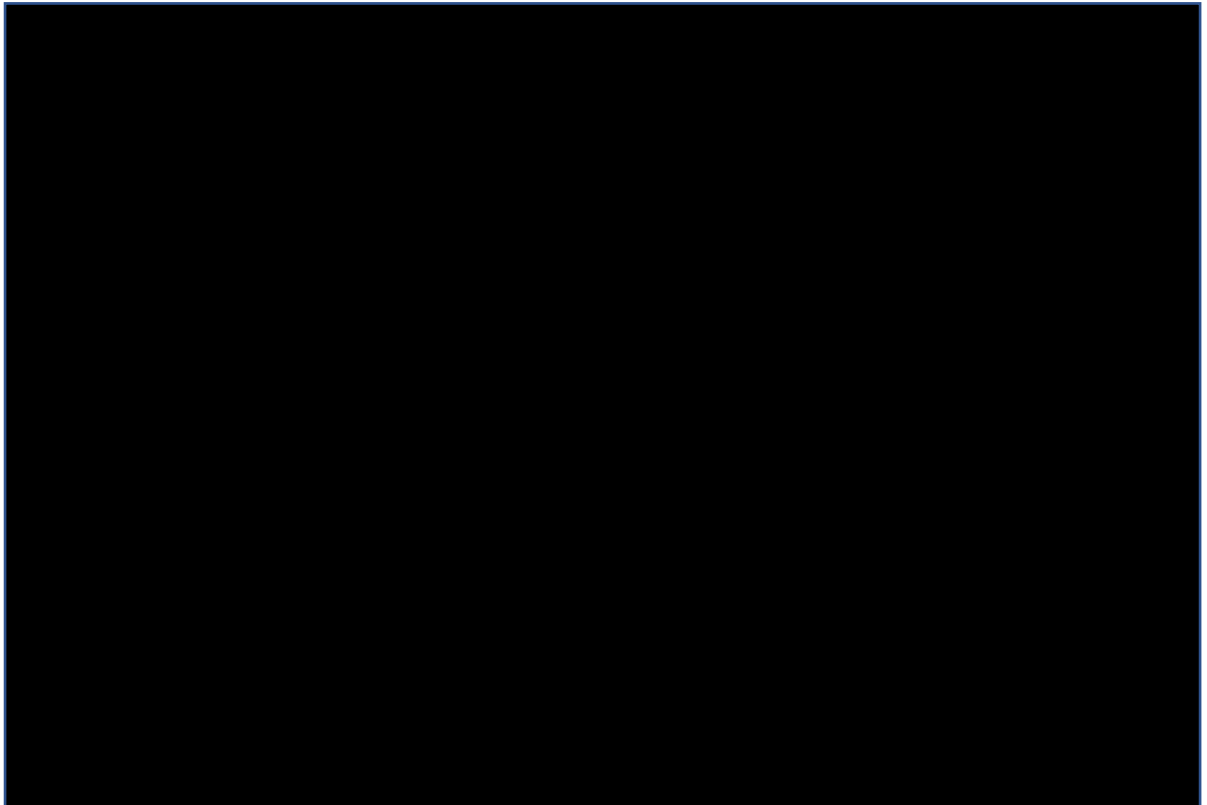
Zdroj: farmako-ekonomický model dodaný DR

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií pre ukazovateľ PFS pre tis-cel



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

Obrázok 17: Prehľad projekcií PFS pre tis-cel a CHT, KM dáta pre tis-cel



*Projekcia PFS – tis-cel bez CHT obsahuje projekciu len tých tis-cel pacientov, ktorí dostanú infúziu. Projekcia PFS – 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 uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16), v závislosti od stavu pacienta. Údaje pre PFS a OS pochádzajú zo štúdie JULIET a sú nastavené pre tis-cel aj pre CHT rovnako. Zber dát na vyhodnotenie kvality života sa konal pomocou dotazníkov SF-36 a následne hodnoty boli transformované na skóre podľa EQ-5D-3L. Zníženie kvality života kvôli liečbe pochádza z Guadagnolo et al. (2006, [47]), taktiež pre oba ramená s rovnakým znížením, avšak s rôznou dĺžkou trvania. V prípade závažných nežiadúcich účinkov pri tis-cel DR predpokladá hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti, preto zníženie užitočnosti je nastavené tak, aby sa dosiahla nula.

Tabuľka 16: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Vstupný údaj	Užitočnosť / zníženia užitočnosti	Trvanie	Referencia
PFS	0,83	podľa trvania zdrav. Stav v modeli	Klinické skúšanie JULIET
PD/RL	0,72		
Tisagenlekleucel (Kymriah)	-0,15	28 dní	zníženie užitočnosti – Guadagnolo et al. 2006; trvanie – predpoklad
Salvage chemoterapia	-0,15	84 dní	
Intenzívna starostlivosť (ICU) pri liečbe tisagenlekleucelom	-0,83 (užitočnosť = 0)	8,5 dní (CRS); 0,9 dní (okrem CRS)	zníženie užitočnosti - predpoklad, trvanie – JULIET
Zníženie užitočnosti v súvislosti s HSCT	-0,3	365 dní	zníženie užitočnosti Guadagnolo et al. 2006

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- DR nezakomponoval do modelu znižovanie hodnoty kvality života z dôvodu rastúceho veku. Na to sme využili vzorec pre všeobecnú populáciu z Ara R, Brazier JE (2010, [48]), 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 PFS a PD/RL v oboch ramenách. Po úprave sa ICUR zvýši o 6,1-tisíc €/QALY.
- DR v prípade nežiadúcich účinkov, kvôli ktorým sa predlžuje hospitalizácia, využíva hodnotu kvality života rovnú nule, čo akceptujeme. Hodnota rovná nule predstavuje stav ekvivalentný smrti, ale pacienti sú nažive a teda ich kvalita života by mala byť väčšia ako 0. Avšak v tomto prípade je pravdepodobné výrazné obmedzenie a ohrozenie zdravia počas liečby na jednotke intenzívnej starostlivosti, čo podľa NIHO môže odôvodňovať voľbu hodnoty rovnej nule.
- Akceptujeme jednotlivé nastavenia hodnôt utilít. V NICE tiež akceptovali hodnoty utilít pre PFS a PD/RL prevzaté zo štúdie JULIET, avšak ich presné hodnoty sa nedali overiť, keďže presné hodnoty boli začlenené. Zníženie užitočnosti kvôli podaniu lieku (-0,15) je zhodné s našimi nastaveniami. V prípade nežiadúcich účinkov, kvôli ktorým by pacienti boli na jednotke intenzívnej starostlivosti, je zníženie utility nastavené tak, aby výsledná utilita bola nulová, čo sa tiež zhoduje s predloženým základným scenárom.

5.2.6. Náklady

Náklady na liečbu

Náklady na liečbu sprevádzajúcu podanie tis-cel a náklady na CHT boli počítané v systéme DRG, kde základná sadzba bola stanovená podľa NOÚ (1 798 €) v roku 2022. Sprevádzajúca liečba pre tis-cel pozostáva z leukaferézy a lymfodeplécie. Časť pacientov dostane aj premostujúcu chemoterapiu, ktorá má im pomôcť zvládnuť čakacie obdobie na infúziu s tis-cel. Náklady následnej zdravotnej starostlivosti pozostávali z ambulantných návštev a vyšetrení. Jednotkové náklady pochádzajú z databázy jednotkových zdravotných nákladov MZ.

V modeli sa pracuje s požadovanou úhradou lieku Kymriah v ústavnej starostlivosti, t.j. 305 984,82€ za balenie. V modeli sa nepredpokladá s opätovným podaním lieku Kymriah. V prípade, že nedôjde k podaniu infúzie s liekom Kymriah (napr. z dôvodu úmrtia, výrazného zhoršenia zdravia alebo zlyhania výroby), náklady sa 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.

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 CHT (teda liek Kymriah nie je hrađený). Považujeme za potrebné, aby uvedené bolo zohľadnené aj v MEA.
- DR vychádza z DRG sadzieb roku 2022, sadzby sme aktualizovali pre rok 2023 [49, 50]. Prehľad úpravy je možné vidieť v nasledujúcich tabuľkách (Tabuľka 17 a Tabuľka 18). Výpočet nákladov jednotlivých úkonov ostáva zachovaný. Po úprave sa ICUR zvýši o 1,7-tisíc €/QALY.
- DR v modeli dvakrát zahrnul náklady liečby pre lymfodepléciu. Model umožňuje naceniť lymfodepléciu samostatne a to využil DR. Zároveň DR zahrnul náklady lymfodeplécie v hospitalizácii pre Kymriah. Keďže ide o dvojité započítanie, duplicitu sme odstránili. Po úprave klesne ICUR o 0,8-tisíc €/QALY.
- DR v modeli použil náklady na premostujúcu chemoterapiu aj pre tých pacientov, ktorí ju nedostali. Po odstránení tohto nedostatku sa ICUR zníži o 81 €/QALY.
- DR odhadol náklady na CHT podľa R-DHAP, nastavenie akceptujeme. Podľa odborníka sa na Slovensku okrem R-DHAP využívajú aj R-ICE a R-GDP, avšak všetky lieky v týchto formách CHT sú zahrnuté v hospitalizácii, preto považujeme náklady na všetky typy CHT za rovnaké. Náklady na R-DHAP sme nevedeli plne overiť, ale dávajú nám zmysel. Zároveň ich prípadné zníženie by nemalo výrazný vplyv na ICUR, teda akceptujeme nastavenie od DR.

Tabuľka 17: Náklady na liečbu tis-cel

Fáza liečby a skladba nákladov	Náklady 2022	Náklady 2023
Leukaferéza (hospitalizácia DRG R61G, trvanie 1-11 dní) + pripočítateľná položka leukaferéza s kódom 8r171.1 v sume 737,71 €	2 632,62 € (1 894,91 € + 737,71 €)	3 460,71 €
Bridging chemoterapia (hospitalizácia DRG R61G, trvanie 1-11 dní)	1 894,91 €	2 869,77 €
2. hospitalizácia s lymfodeplačnou chemoterapiou u 2,5% pacientov ako samostatná hospitalizácia	1 894,91 €	2 869,77 €
3. hospitalizácia s podaním lieku Kymriah v predpokladanom trvaní 30 dní (z toho u 97,5% pacientov vrátane lymfodeplécie)	8 887,87 €	13 460,33 €
Medzísúčet 2. + 3. lymfodeplécia a podanie lieku Kymriah	8 935,24 €	13 532,08 €
	(2,5% x 1 894,91 € + 100% x 8 887,87 €)	
SPOLU (okrem lieku KYMRIAH)	13 462,48 €	19 862,56 €
KYMRIAH	305 984,82 €	305 984,82 €
CELKOVO SPOLU (hospitalizácie + výkony + Kymriah)	319 447,60 €	325 847,38 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov z FER; [49, 50]

Tabuľka 18: Náklady na liečbu CHT, R-DHAP

Skladba nákladov	Náklady 2022	Náklady 2023
Hospitalizácia: HP (R61G, RV: 1,0539)	1 894,91 €	2 869,77 €
rituximab (pripočítateľná položka 62141.5 Podanie lieku rituximab, parenterálne: od 650 mg do menej ako 750 mg)	880,51 €	819,60 €
filgrastim (pripočítateľná položka 62341.6 Podanie lieku filgrastim, parenterálne: od 550 mil. m.j. do menej ako 650 mil. m.j.)	295,13 €	284,67 €
transfúzne prípravky	1 363,74 €	1 363,74 €
SPOLU	4 434,29 €	5 337,78 €
3 cykly	13 302,88 €	16 013,34 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov z FER; [49, 50]

Náklady na nežiadúce účinky

DR uvažuje len dva nežiadúce 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. Iné nežiadúce účinky sa neuvažujú, keďže u všetkých pacientov sa predpokladá ústavná starostlivosť, v rámci ktorej prebieha aj manažment nežiadúcich účinkov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Neakceptujeme nastavenie nákladov pre predĺženie hospitalizácie, keďže medzičasom prišla úprava sadzieb vzhľadom na rok 2023. Po aktualizácii sadzieb v modeli (výpočet inak ostáva zachovaný) sa ICUR zníži o 12€/QALY.
- Pri kontrole cien v ZKL 03/2023 sa cena IVIG nezmenila.

Tabuľka 19: Náklady na nežiadúce účinky – predĺženie hospitalizácie kvôli CRS

Nežiadúce účinky – predĺženie hospitalizácie kvôli CRS	Náklady 2022	Náklady 2023
15 dní pri DRG R61G	3 367,11 €	7 822,36 €
26 dní pri DRG R61E	5 459,81 €	9 789,19 €
Navýšenie o	2 092,70 €	1 966,82 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov z FER; [49, 50]

Náklady na následnú liečbu

DR uvažoval v modeli HSCT ako následnú liečbu pre nasledujúce podiely pacientov: Pre tis-cel 6,09% pacientov s alogénnou SCT a 0,87% autológnou SCT (prevzaté zo štúdie JULIET). Pre CHT 7,55% pacientov s alogénnou SCT a 21,22% autológnou SCT (prevzaté z Van den Neste et al., 2016, 2017 [43, 44]). Na vyčíslenie nákladov DR využíval sadzobník 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 s neistotou. Odborník sa vyjadril, že v tretej línii na Slovensku už neprebíha autológná SCT, jedine alogénná SCT, čo je v rozpore s nastavením v základnom scenári, kde je uvažovaných 0,87% pre AutoSCT pri tis-cel a 21,22% pre CHT. Nastavenie modelu v ramene CHT obsahuje prínosy a náklady spoločne pre autológnu aj alogénnu SCT bez možnosti vybrať si len jednu alebo druhú SCT. V NICE boli uvažované obe SCT ako následná liečba. V dodanom scenári neboli aplikované náklady na HSCT pre CHT, preto NICE skúmal aj scenár, kde sú náklady pre SCT zahrnuté pre CHT. Zároveň NICE skúmal rôzne percentuálne zastúpenia SCT, keďže DR uvažoval, že 5% pacientov podstúpi následnú SCT, pričom ich klinický odborník odhadoval až 25%. Percentuálne zastúpenie AutoSCT a AlloSCT vychádza zo štúdie JULIET, čo súhlasí s našim nastavením pre tis-cel. V alternatívnom scenári uvažuje NICE 11,75% AlloSCT a 18,10% pre AutoSCT pri CHT ([40], str. 472), čo zhruba sedí s našim nastavením v základnom scenári. Rozdiel je spôsobený tým, že NICE uvažuje pri CHT inú štúdiu (SCHOLAR-1 oproti COLAR, ktorá je použitá u nás).

Vzhľadom na to, že nastavenia v modeli neponúkajú možnosť zmeny, aby boli prínosy a náklady len od AlloSCT, pričom nepredpokladáme, žeby táto zmena zmenila záver hodnotenia, a zároveň NICE akceptoval oba HSCT v modeli, akceptujeme nastavenie od DR s neistotou.

- Nastavenie nákladov HSCT neakceptujeme, pretože vychádzajú zo sadzieb DRG roku 2022 a zároveň DR použil chybnú sadzbu pre AlloSCT. DR použil pre AlloSCT DRG A04A, ktorá je limitovaná vekom do 18 rokov alebo ak by išlo o dve transplantácie cv rámci toho istého pobytu. Po diskusii s odborníkom sme v NIHO nastavení zvolili DRG kód A04B. Zároveň sme aktualizovali sadzby sme na rok 2023 (viď Tabuľka 20), čo spolu znížilo ICUR o 1,2 -tisíc €/QALY.

Tabuľka 20: Náklady na následnú liečbu

následná HSCT	Náklady 2022	Náklady 2023
Alogénna SCT (DRG A04A) s transfúznymi prípravkami	76 259,45 €	-
Alogénna SCT (DRG A04B) s transfúznymi prípravkami	-	77 410,57 €
Autológna SCT (DRG A15C) s transfúznymi prípravkami	20 255,48 €	30 096,93 €
Následné kontroly (DRG R61G)	7 579,65 €	11 479,08 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov z FER; [49, 50]

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch. Pri jednorazových nákladoch (napr. náklady na liek Kymriah, leukaferéza a pod.) sa úprava na polovicu cyklu neaplikuje.

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 ekonomický model pri dátach z 1.7.2019 zo štúdie JULIET. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Tis-cel je v základnom scenári nákladovo efektívny voči CHT s ICUR 125,4-tisíc €/QALY pri prahovej hodnote 181,1-tisíc €/QALY.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	Tis-cel	CHT
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
PFS	3,04	1,13
PD	0,52	0,74
zníženie kvôli NÚ	-0,02	-0,03
spolu	3,53	1,84

Náklady		
Prípravná procedúra	5 224,23€	0€
Liečba	221 003,33€	13 302,88€
Následná zdravotná starostlivosť	5 987,07€	4 513,58€
Nežiadúce účinky	2 139,50€	0€
Následná HSCT	7 492,34€	12 240,62€
Koniec života	2 856,77€	3 162,50€
spolu	244 703,26€	33 219,57€
	tis-cel vs CHT	
Inkrementálne QALY	1,69	
Inkrementálne náklady	211 484€	
ICUR	125 359€	
Prahová hodnota - násobok *	10	
Prahová hodnota - v eur *	181 086,40€	

* doplnené NIHO;

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri cut-off dátume 1.7.2019 ukazuje, že tis-cel je nákladovo efektívny voči komparátoru CHT 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 časti 5.2):

- Úprava projekcie OS podľa parametrizovaných kriviek miesto priameho využitia pozorovaných dát; pri komparátore naviazanie cez HR po období dĺžky trvania štúdie;
- Úprava PFS pri tis-cel podľa parametrizovaných kriviek miesto priameho využitia pozorovaných KM dát;
- Zavedenie poklesu kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku;
- Úprava cien z DRG podľa aktuálneho cenníka 2023 v liečbe tis-cel, CHT, CRS a HSCT;
- Odstránenie duplicitných nákladov pri lymfodeplécii;
- Odstránenie nákladov na premostujúcu chemoterapiu u tých pacientov, ktorí ju nedostali.

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 139,4-tisíc €/QALY, a teda je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 181,1-tisíc €/QALY).

Tabuľka 13: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Tis-cel	CHT
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
PFS	■	■
PD	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
spolu	■	■

Náklady		
Prípravná procedúra	■	■
Liečba	■	■
Následná zdravotná starostlivosť	■	■
Nežiadúce účinky	■	■
Následná HSCT	■	■
Koniec života	■	■
spolu	■	■
Tis-cel vs CHT		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		139 407€
Prahová hodnota - násobok		10
Prahová hodnota - v eur		181 086,40€

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

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

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp 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 21: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú (aj s ohľadom na priaznivý ICUR). To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■% z požadovanej výšky úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpoklad dlhodobého vyliečenia po 3 roku je spojený s významnou neistotou, keďže z pozorovaných dát je to priskoro konštatovať. Použitie 1,09-násobku všeobecnej mortality nemusí byť dostatočné pre zohľadnenie vyššieho rizika úmrtí. Ak by sa v klinickej praxi ukázalo, že u podstatnej časti pacientov sa v budúcnosti vráti ochorenie, výrazne by to zhoršilo ICUR intervencie.
- DR v ekonomickom modeli používa proporcionalitu medzi PFS a OS na odhad PFS pri CHT, keďže nemá dostupné dáta pre PFS. Odhad PFS pre CHT je postavený na adekvátnych článkoch, avšak stále nejde o priame dáta získané z CHT, z čoho vyplýva neistota.
- V modeli pri následnej HSCT je zahrnutá aj AutoSCT, aj AlloSCT, pričom odborník sa vyjadril, že v predmetnej indikácii sa AutoSCT na Slovensku nepoužíva. Keďže v modeli nie je možné zmeniť nastavenia na slovenské pomery, model neodrzakadľuje realitu na Slovensku, z čoho vyplýva neistota.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model na štúdiách JULIET a CORAL. Štúdia JULIET obsahuje dáta z 1.7.2019, čo nie sú najnovšie dáta, avšak DR preukázal ich konzistentnosť s najnovšími dátami v odpovedi na výzvu č. 2. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok tis-cel voči CH. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Tis-cel preukázal v NIHO nastavení klinický prínos voči štandardu liečby CHT (+■ QALY), kategorizovanie lieku Kymriah by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s DLBCL na Slovensku.

Tis-cel pri požadovanej výške úhrady 305 984,82€ v ústavnej starostlivosti spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V NIHO nastavení dosahuje tis-cel ICUR voči CHT vo výške 139,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 181,1-tisíc €/QALY.

Výsledok je spojený so strednou mierou neistoty, najmä z dôvodu predpokladu dlhodobého vyliečenia pacientov a odvodzovania chýbajúcich PFS dát z OS pre CHT. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■%, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni ■€.

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

Pri požadovanej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 305 984,82€ bude sumárna úhrada VZP za balenie Kymriah pre indikáciu DLBCL v tretí rok od kategorizácie vo výške 5,4-mil. €, pričom čistý dopad lieku Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude 5,1-mil. €.

Pri odporúčanej NIHO úhrade z dôvodu neistoty vo výške ■■■ € v ústavnej starostlivosti bude sumárna úhrada VZP za Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ €, pričom čistý dopad lieku Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■■■ €.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR odhaduje 23 pacientov ročne na liečbu tis-cel v indikácii DLBCL. DR odhadol veľkosť cieľovej populácie na základe zberu údajov v klinickej praxi formou prierezovej kvantitatívnej štúdie, ktorý bol realizovaný v lete 2022 na všetkých hematologických a onkohematologických pracoviskách na Slovensku, na ktorých sú pacienti s DLBCL liečení. [1]

K 31.07.2022 bolo evidovaných v starostlivosti špecializovaných pracovísk celkovo 1 681 žijúcich dospelých pacientov s DLBCL, vrátane 191 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2021. DR identifikoval 257 pacientov liečených ročne v 1. a ďalších líniiach, pričom predpokladá 37 pacientov potencionálne vhodných na liečbu tis-cel (spĺňajúcich indikáciu podľa SPC), t. j. pacienti ročne liečení v 3. a ďalších líniiach liečby (25 pacientov) a pacienti už neliečení po zlyhaní liečby v druhej línii (12 pacientov, ktorí nie sú vhodní na žiadnu aktuálne dostupnú terapiu). Na základe kvalifikovaného predpokladu odborníkov oslovených DR je celkový ročný potenciál pacientov vhodných na liečbu tis-cel odhadovaný na 23 pacientov ročne, t. j. pacienti, ktorí by spĺňali kritériá na podanie liečby s tis-cel (výkonnostný stav a pod.).

Jednotkové náklady pre Kymriah sú podľa navrhovanej úhrady v ústavnej starostlivosti (305 984,82€). K nákladom na Kymriah sa pripočítavajú aj sprievodné náklady na hospitalizáciu, leukaferézu, premostujúcu chemoterapiu a lymfodepléciu (13 462,48€). Náklady na nahrádzanú liečbu boli spočítané podľa nákladov CHT (13 302,88€). Podrobnejšia analýza nákladov sa nachádza v Kapitole 5.2.6. DR predpokladal rovnomerný počet pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 05/2023 (DR predpokladané zaradenie do ZKL). Vzhľadom na súčasný stav hodnotenia sme aktualizovali nábeh namiesto mája na júl 2023.

Tabuľka 22: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR, aktualizované o nábeh v júli 2023

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov pre tis-cel	12	23	23	23	23

*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 v indikácii DLBCL podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

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

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	12	23	23	23	23
Kymriah	3 518 825 €	7 037 651 €	7 037 651 €	7 037 651 €	7 037 651 €
Sprievodné náklady**	154 822 €	309 644 €	309 644 €	309 644 €	309 644 €
Hrubý dopad	3 673 647 €	7 347 295 €	7 347 295 €	7 347 295 €	7 347 295 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	152 983 €	305 966 €	305 966 €	305 966 €	305 966 €
Čistý dopad	3 520 664 €	7 041 329 €	7 041 329 €	7 041 329 €	7 041 329 €

*Od 1.7.2023

**hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

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

	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Počet pacientov	23	23	23
Kymriah	7 037 651 €	7 037 651 €	7 037 651 €
Sprievodné náklady**	309 644 €	309 644 €	309 644 €
Hrubý dopad	7 347 295 €	7 347 295 €	7 347 295 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	305 966 €	305 966 €	305 966 €
Čistý dopad	7 041 329 €	7 041 329 €	7 041 329 €

*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

Neakceptujeme predpoklady o počte pacientov s DLBCL, nákladov na liečbu a čas nábehu Kymriah. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpoklady o počte pacientov s DLBCL nezahŕňajú v sebe nárast počtu pacientov v nadchádzajúcich rokoch. Odhad populácie na liečbu tis-cel poskytnutý DR považuje NIHO za presný s pomerne veľkou mierou istoty, keďže ide o zriedkavé ochorenie a zber údajov bol realizovaný vo všetkých hematologických a onkohematologických pracoviskách na Slovensku, v ktorých sú pacienti s predmetným ochorením liečení. Avšak DR nezohľadnil nárast počtu pacientov v nadchádzajúcich rokoch. Národný onkologický register poskytuje odhady incidencie na najbližšie roky. Avšak nedá sa v ňom nastaviť konkrétne ochorenie (v našom prípade DLBCL), ale len skupina ochorení (v našom prípade difúzny NHL). Preto odhady navýšenia počtu pacientov v jednotlivých rokoch sú postavené na odhadoch incidencie pre difúzny NHL. V prípade odhadov dopadu na rozpočet v 1.-12., 13.-24. a 25.-36. mesiaci sme navýšili počet pacientov o priemer dvoch po sebe idúcich rokov, keďže vždy pol roka týchto období je v jednom kalendárnom roku a druhého pol roka v nasledujúcom kalendárnom roku. Detailný prehľad navýšenia vid' Tabuľka 25.
- Náklady na tis-cel a CHT sú postavené na sadzbách DRG systému z roku 2022, avšak medzičasom boli zverejnené sadzby na rok 2023. V modeli sme aplikovali súčasne platné sadzby na jednotlivé výkony (podrobný prehľad zmeny sadzieb vid' Tabuľka 17 a Tabuľka 18).
- 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 s tis-cel.
 - Do hrubých nákladov sa započítavajú aj náklady na CHT, ktoré vzniknú u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu s tis-cel.

- V sprievodných nákladoch je zohľadnené, že časť pacientov, 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 s tis-cel.
- DR predpokladá nábeh Kymriah od mája 2023, čo neakceptujeme. Vzhľadom na súčasný stav NIHO hodnotenia odhadujeme nábeh Kymriah od júla 2023.

Tabuľka 25: Percentuálne navýšenie počtu pacientov v nadchádzajúcich rokoch

Rok	Incidencia podľa NOR	Nárast oproti roku 2023	Priemer nárastu dvoch po sebe idúcich rokov
2023	480	0,00%	0,63%
2024	486	1,25%	1,46%
2025	488	1,67%	2,50%
2026	496	3,33%	-
2027	498	3,75%	-

Zdroj: [51, NIHO spracovanie]

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri požadovanej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 305 984,82€ bude sumárna úhrada VZP za balenie Kymriah pre indikáciu DLBCL v tretí rok od kategorizácie vo výške 5,4-mil. €, pričom čistý dopad lieku Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude 5,1-mil. €.

Pri odporúčanej úhrade z dôvodu neistoty v ústavnej starostlivosti vo výške ■■■€ bude sumárna úhrada VZP za Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■€, pričom čistý dopad lieku Kymriah po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■■■€.

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	12	23	23	24	24
Kymriah - požadovaná úhrada	2 424 471 €	4 909 553 €	4 929 757 €	5 010 573 €	5 030 777 €
Kymriah - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■■■€)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
CHT u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu s Kymriah (31,1% pacientov)	57 272 €	115 975 €	116 452 €	118 362 €	118 839 €
Sprievodné náklady**	167 386 €	338 956 €	340 351 €	345 930 €	347 325 €
Hrubý dopad - požadovaná úhrada	2 649 128 €	5 364 484 €	5 386 560 €	5 474 864 €	5 496 941 €
Hrubý odhad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu	184 153 €	372 911 €	374 445 €	380 584 €	382 118 €
Čistý dopad - požadovaná úhrada	2 464 975 €	4 991 573 €	5 012 115 €	5 094 281 €	5 114 822 €
Čistý dopad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*Od 1.7.2023

**hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac
Počet pacientov	23	23	24
Kymriah - požadovaná úhrada	4 879 247 €	4 919 655 €	4 970 165 €
Kymriah - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty (■) (€)	■	■	■
CHT u tých pacientov, ktorí nedostanú infúziu s Kymriah (31,1% pacientov)	115 259 €	116 214 €	117 407 €
Sprievodné náklady**	324 331 €	339 602 €	342 934 €
Hrubý dopad - požadovaná úhrada	5 318 838 €	5 375 471 €	5 430 506 €
Hrubý odhad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■	■	5 181 998 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	370 609 €	373 678 €	377 514 €
Čistý dopad - požadovaná úhrada	4 948 229 €	5 001 793 €	5 052 992 €
Čistý dopad - odporúčaná úhrada z dôvodu neistoty	■	■	■

*Od 1.7.2023

**hospitalizácia, leukaferéza, premostujúca chemoterapia, lymfodeplécia

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Zástupca patientskej organizácie uviedol ako prínos liečby tis-cel pre príbuzných dĺžku a jednorázovosť liečby. Vyzdvihol, že celá génová liečba v ideálnom prípade trva 1-2 mesiace (spolu s odberom, prípravou, čakaním a podaním a prvými tromi týždňami po podaní, kedy je dôležité sledovanie a manažovanie nežiaducich účinkov). Podľa patientskej organizácie pri iných liečebných protokoloch príbuzní zažívajú cyklické stresové obdobia každé tri týždne pri podaní chemoterapie a následné dva týždne zotavovania sa z tejto liečby, takéto obdobie môže trvať aj niekoľko mesiacov. Uvádza významný vplyv na rodinu pacienta.

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 nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardu medicíny, ktorá je dostupná v zahraničí. Uviedol, že v danej skupine pacientov neexistuje liečebná alternatíva a terapia CAR-T predstavuje potenciálne kurabilný liečebný postup. Podľa odborníka je časť pacientov liečená v Českej republike na formulár S2, určitá časť pacientov sa k liečbe v zahraničí nedostane z časových a administratívnych dôvodov. U lekárov pracujúcich s DLBCL pacientmi môže teda nekategorizovanie lieku Kymriah podporiť frustráciu zo zaostávania 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.

Pacientska organizácia LyL uvádza, že keďže liečebné centrum pre génovú terapiu bude na západnom Slovensku, cestovanie a náklady s tým spojené môžu byť bariérou pre pacientov z iných regiónov (stredné a východné Slovensko). 27% pacientov v prieskume LyL uviedlo cestovanie za liečbu mimo svojho regiónu ako bariéru pre liečbu.

Klinický odborník tiež uviedol, že niektorí pacienti môžu mať problém s dochádzaním na liečbu.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

V súčasnosti je štandardom liečby záchranná chemoterapia s prípadnou následnou transplantáciou krvotvorných buniek. Chemoterapia je založená na cyklickom podávaní liečby v rámci ambulantnej starostlivosti (prevažne intravenózne podanie), môže byť vyžadovaná hospitalizácia pacienta z dôvodu nežiaducich účinkov alebo komplikácií.

Tis-cel je podávaný v i.v. forme zdravotníckym pracovníkom v špecializovanom akreditovanom centre (na Slovensku NOÚ). DR predpokladá výlučne podanie 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 takmer výlučne v rámci jedného hospitalizačného prípadu (u ■ 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) [16, 19]. 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.

Podľa odborníka liek Kymriah predstavuje potencionálne kuratívnu stratégiu (30-40%).

Vyliečenie pacienta predmetnou liečbou by mohlo znížiť počet potrebných transplantácií krvotvorných buniek.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa hradená liečba môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, 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 autológnu transplantáciu krvotvorných buniek. Odborník tiež potvrdil, že by liečivo mali predpisovať

hematológovia a onkológovia. Ako potrebný uviedol trénuvaný personál na liečbu hematologických malignít 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 [19]. 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 (NOÚ).

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientska organizácia LyL uvádza, že opýtaní pacienti v prieskume popísali očakávania najmä vo vyliečení sa (až 90% pacientov), zlepšenia kvality života a lepšej tolerancie liečby (menej nežiaducich účinkov). Medzi ďalšie očakávania pacientov patrilo podľa prieskumu dlhšie prežívanie, odpoveď na liečbu, menej dlhodobých následkov liečby, spomenutá bola aj kratšia dĺžka liečby a menší dosah liečby na členov rodiny.

Niektorí pacienti absolvovali podľa vyjadrenia pacientskej organizácie LyL génovú terapiu v Českej republike (Brno, Praha). Títo pacienti uviedli, že rozdiel v kvalite života počas aktívneho ochorenia a rok po absolvovaní génovej terapie je diametrálne odlišný. Pacientka po génovej terapii popísala výrazne zlepšenie po liečbe - odoznenie bolesti a obmedzenia pohybu. Pacienti porovnávali génovú terapiu aj voči transplantácii krvotvorných kmeňových buniek, pričom popisujú výrazne vyššie negatíva transplantácie a obdobia po nej oproti génovej terapii. Jedna pacientka stále čaká na podanie terapie už vyše 4 mesiacov z dôvodu ochorenia Covid-19 a progredujúceho bazálneho ochorenia. Skúsenosti pacientov s génovou terapiou sumarizuje LyL ako dobré, rok po podaní liečby žijú pacienti aktívny život bez zásadných dlhodobých následkov.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Klinický odborník sa vyjadril, že časť pacientov má problém s dochádzaním na liečbu. Uviedol, že agresívna chemoterapia nie je indikovaná u pacientov v zlom výkonnostnom stave a pri závažnej komorbidite.

Dochádzanie na podanie liekov je potrebné aj pri štandardnej liečbe. Predpokladáme preto, že časť skupiny pacientov sa nemusí dostávať k aktuálnemu štandardu liečby.

Z vyjadrení pacientskej organizácie LyL vyplýva, že pacientom po niekoľkých líniách liečby stále vykazujúcich známky ochorenia je v súčasnosti na Slovensku už ponúknutá iba „udržiavacia liečba“, čím strácajú nádej na vyliečenie sa. LyL uvádza, že nádej na vyliečenie je podľa onkohematologických pacientov najvyššia hodnota, čo vyplýva aj z prieskumu LyL (90% očakávalo od novej technológie vyliečenie sa). Pacienti preto hľadajú možnú kuratívnu liečbu v zahraničí.

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

Pacientska organizácia LyL uvádza, že doteraz génovú terapiu na výnimku dostali už značne predliečení (a tým aj omnoho viac vyčerpaní) pacienti. LyL zistila na základe rozhovorov s pacientkou, ktorá je rok po absolvovaní génovej terapie a stále v produktívnom veku, že pred ochorením robila fyzicky namáhavú prácu, ktorú už ale robiť nemôže, lebo ochorenie jej poškodilo kostrovú sústavu. Momentálne je na plnom invalidnom dôchodku, pacientka sa však nebráni rekvalifikácii pre fyzicky nenáročný typ povolania. Ostatné pacientky boli v dôchodkovom veku. LyL tiež reportuje pacientku vo veku 70 rokov, ktorá si vďaka génovej liečbe mohla zachovať aktívny prístup k životu. Rok po podaní génovej liečby sa vydala (vo svojich 70r.), pracuje v záhrade, je úplne samostatná, sama dokonca šoféruje a chodí na chalupu, užíva si rodinný život. Podľa LyL by v prípade, že by takýto efekt v návrate do bežného života bol pozorovaný pravidelne pri pacientoch podstupujúcich génovú terapiu, išlo by o prevratný liek. LyL nedisponuje (zatiaľ) informáciami o všetkých pacientoch, ktorí v zahraničí dostali túto liečbu. Podľa získaných informácií LyL od lekárov sa aj prvý slovenský pacient dokázal vrátiť naspäť do pracovného života.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacient potrebuje podľa LyL pri rozhodovaní jasne porozumieť tomu, čo je cieľom liečby a či je tento cieľ v súlade s jeho preferenciou. Rovnako sa potrebuje fyzicky, mentálne, finančne aj v rámci rodiny pripraviť na to, čo ho presne a v praktickej rovine čaká. Čo bude znamenať prvý mesiac po podaní génovej terapie, ako bude sledovaný a ako manažované predchádzanie nežiaducich účinkov.

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) [16]

LyL uvádza, že pacientky nespomínali riziká, čo však nemusí znamenať, že neboli. Podľa LyL sa však dá povedať, že vidina nádeje prevažuje silne nad rizikami, preto ich pacienti neberú vo veľkej miere až tak do úvahy.

Tis-cel sa v indikácii DLBCL podáva dospelým pacientom. S použitím tis-cel u pacientov s aktívnym lymfómom CNS sú len obmedzené skúsenosti, pomer rizika a prínosu tis-cel u tejto populácie nebol stanovený. Pacienti s aktívnou poruchou CNS alebo nedostatočnou funkciou obličiek, pečene, pľúc alebo srdca v anamnéze boli vylúčení zo štúdií. Títo pacienti sú pravdepodobne citlivejší na následky nežiaducich reakcií a vyžadujú zvláštnu pozornosť. Veľká nádorová masa pred infúziou tis-cel bola identifikovaná ako rizikový faktor pre vznik závažného syndrómu uvoľňovania cytokínov u dospelých pacientov s DLBCL.

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 nezávládnutá infekcia.
- Aktívna reakcia štepu proti hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD).
- Rýchla progresia lymfómu po lymfodeplečnej chemoterapii.

Tis-cel sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien vo fertilnom 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 ošetrojúcim 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 ošetrojúcim 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 ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie.

Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu (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.

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár

Klinickí odborníci: [REDACTED]

Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juracka M., Seliga L., Palencar M., Kozak D.; Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniah systémovej liečby. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 21B; 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). 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: Freedman S. A., Aster C. J., Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma, 2022 dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma>
- [3] Orphanet, DLBCL, dostupné 09/2022 z odkazu: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=544&lng=EN
- [4] NCZI, Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); dostupné 09/2022 z odkazu: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22bs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2021,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22C83%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22bs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2021,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22C83%22]})
- [5] UpToDate: Freedman S. A., Aster C. J., Prognosis of diffuse large B cell lymphoma, 2022, dostupné 09/2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=diffuse%20large%20b%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=6-122&usage_type=default&display_rank=6
- [6] 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.
- [7] Rovira, J., Valera, A., Colomo, L. et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol* 94, 803–812 (2015). <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-014-2271-1>
- [8] Cancer research UK, NHL Survival, DLBCL, dostupné 09/2022 z odkazu: [https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/survival#:~:text=Diffuse%20large%20B%20cell%20lymphoma%20\(DLBCL\)%20is%20the%20most%20common,or%20more%20after%20their%20diagnosis](https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/survival#:~:text=Diffuse%20large%20B%20cell%20lymphoma%20(DLBCL)%20is%20the%20most%20common,or%20more%20after%20their%20diagnosis)
- [9] American Cancer Society, Survival Rates and Factors That Affect Prognosis for Non-Hodgkin Lymphoma, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/factors-prognosis.html>
- [10] ESMO: Tilly H. et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v116-v125., dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma>
- [11] Ballová V., Difúzný veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, *Via pract.*, 2008, roč. 5 (12):510-513, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.solen.sk/casopisy/via-practica/difuzny-velkobunkovy-lymfom-b-povodu>
- [12] Plank L. et al., Lymfómová skupina Slovenska, Stratégia liečby malígnych lymfómov (3. vydanie), In *Onkol. Supl.*, ISSN 1337-4435, 1/2018, s. 29-32
- [13] Zelenetz, A. D. et al., NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(11):1218-1230, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/11/article-p1218.xml>
- [14] Doubek M., Mayer J. et al., Léčebné postupy v hematologii - 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
- [15] EMA, Kymriah, dostupné 29/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
- [16] 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
- [17] Vranovský A., Kolenová A., Súčasné indikácie CAR T-bunkovej liečby, *Onkológia (Bratisl.)*, 2021;16(1):55-61
- [18] Vranovský A., CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?, *Onkológia (Bratisl.)* 2020;15(3):190-194
- [19] 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
- [20] 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>
- [21] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.8.2022 – 31.8.2022, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>
- [22] 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>

- [23] NCZI, Datasetsy spotreby humánných liekov v Slovenskej republike, 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
- [24] EMA, Nexpovio, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexpovio>
- [25] EMA, RoActemra, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
- [26] 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
- [27] NICE, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies, Technology appraisal guidance, 2019, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567>
- [28] SÚKL, Kymriah, Ceny a úhrady, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0223074&tab=prices>
- [29] Maziarz T. R. et al., Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Blood Advances (2020), vol. 4, Issue 4, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/4/629/452514/Patient-reported-long-term-quality-of-life-after>
- [30] Protokol štúdie JULIET, dostupné 12/2022 z odkazu: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1804980/suppl_file/nejmoa1804980_protocol.pdf
- [31] Schuster J. S., Tam S. C. et al., Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study, The Lancet Oncology, 2021, dostupné 12/2022 z odkazu: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00375-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00375-2/fulltext)
- [32] Chong A. E. et al., Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy, NEJM, 2021, 384:673-674, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2030164>
- [33] Maziarz T. R., Zhang J. et al., Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, 2022, Blood Advances, 6 (8): 2536–2547., dostupné online 02/2023 z odkazu: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/8/2536/483535/Indirect-comparison-of-tisagenlecleucel-and>
- [34] Schuster J. S., Bishop R. M. et al., Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, NEJM, 2019, 380:45-56, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804980>
- [35] Schuster J. S., Svoboda J., Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas, NEJM, 2017, 377:2545-2554, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708566>
- [36] Van Den Neste E. et al., Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52(2):216–221. Dostupné online 02/2022 z odkazu: <https://www.nature.com/articles/bmt2016213>
- [37] Van Den Neste E. et al., Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016;51(1):51–57. Dostupné online 02/2022 z odkazu: <https://www.nature.com/articles/bmt2015213>
- [38] EMA, Kymriah Public Assessment report, EMEA/H/C/004090/0000, str. 181, dostupné 01/2023 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [39] NICE, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies, Technology appraisal guidance, 2019, str. 10, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82607087377861>
- [40] NICE, Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1166], Committee Papers, str. 378 – 399, dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6718510621>
- [41] Landsburg J. D. et al., Real-World Efficacy and Safety Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (aBNHL) Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Update from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry, Blood (2021) 138 (Supplement 1): 429, dostupné 01/2023 z odkazu: <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/429/478257/Real-World-Efficacy-and-Safety-Outcomes-for>
- [42] NICE, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies, Technology appraisal guidance, 2019, str. 8, dostupné 09/2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82607087377861>
- [43] Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone marrow transplantation. 2016;51(1):51-57.
- [44] Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone marrow transplantation. 2017;52(2):216-221.

-
- [45] Lee LM, Wang L, Crump M. Identification of Potential Surrogate Endpoints in Randomized Clinical Trials of Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Correlation of Complete Response, Time-to-Event and Overall Survival Data. In: Am Soc Hematology; 2009.
- [46] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184-4190.
- [47] Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4116-4122.
- [48] 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.
- [49] DRG, Základné sadzby pre rok 2023, https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243.
- [50] DRG, Katalóg prípadových paušálov, <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>.
- [51] Národný onkologický register SR, odhad incidencie zhubných nádorov: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2023,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22C83%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2023,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22C83%22]}).

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu difúzneho veľkobunkového lymfómu B-buniek po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

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

<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>2. U dospelých s refraktérnym DLBCL je dosiahnutie CR raritné (7%), miera ORR je okolo 26 % a medián OS je 6,3 mesiaca. Akékoľvek stratégie, ktoré zlepšia mieru ORR, PFS a OS – napr. ako premostenie k alogénnej TKB.</p> <p>3. Tisa-cel v liečbe DLBCL dosiahol ORR 53 %, z toho 40 % CR. V 12. mesiaci bola PFS 65 %. Pri mediáne FU v 40,3 mesiaca bol medián PFS 2,9 mes (95% CI = 2.3–5.2 mes) a medián OS 11,1 mes (95% CI = 6.6–23.9 mes).</p> <p>Vzhľadom na priebeh DLBCL uvedený v bode 2 očakávame významný klinický prínos.</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 30 pacientov / ročne</p> <p>2. Nedokážeme spoľahlivo identifikovať pacienta, odhadujeme podľa rýchlej kinetiky ochorenia, viac ako 2 extranodálnych lokalít, vysokého LDH.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nie je dostupné</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>a. Z akých intervencií/režimov pozostáva záchranná (salvage) chemoterapia v SK klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Pacient je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi. Realizujeme histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny.</p> <p>2. Komparátory sa používajú podľa línie CHT – či je relaps/refrakterita po 1., 2. línii a/ alebo autoTKB</p> <p>2.1. Prvá salvage – napr. 2-4 cykly R-ICE + HD-CHT + autológna TKB</p> <p>2.2. Pixantrón</p> <p>2.3. Polatuzumab vedotín + BR (nedostupný v SR)</p> <p>2.4. Druhá salvage - iná kombinácia CHT ako bola podaná iniciálne a ako 1. salvage – predpoklad eliminácie rezistencie (ak inic. R-ICE, potom R-DHAP, ev. R-GDP)</p> <p>2.5. Alogénna TKB u vhodných pacientov pri relapse po autoTKB – zriedkavo</p> <p>3. Áno – Lymfómová skupina SR</p> <p>4. Paliácia alebo pri výbornom stave u mladého pacienta možno zvažovať alogénnu TKB</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Národný onkologický ústav</p> <p>1. výroba lymfocytov na OLH KOH (oddelenie laboratórnej hematológie)</p> <p>2. podávanie CAR-T na transplantačnej jednotke OOH I, KOH</p> <p>3. liečba DLBCL na OOH I, KOH</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201</p>	<p>Niektorí pacienti majú problém s dochádzaním na liečbu.</p>

Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V zlom výkonnostnom stave a pri závažnej komorbidite nie je indikovaná agresívna CHT.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Časť pacientov je liečená na formulár S2 v ČR. Z časových a administratívnych dôvodov sa časť pacientov k liečbe CAR-T v zahraničí nedostane. V danej skupine pacientov neexistuje liečebná alternatíva. CAR-T predstavujú potenciálne kurabilný liečebný postup. Nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardnej medicíny západného typu.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematologické centrá, ktoré realizujú autológnu transplantáciu KD - hematológ, onkológ. Trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií, dostupná JIHS a OAIM
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • V DRG nie sú relevantne nastavené kritériá úhrady poskytnutej zdravotnej starostlivosti. • Nedostatok hematologických lôžok v centrách.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> • Potenciálne kuratívna stratégia (30-40%) • Kvalita života pacienta • Smerovanie stratégií liečby sa posúva smerom k bunkovej liečbe – rozširovanie indikácií a preparátov 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

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 patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo tisagenlecleucel (liek Kymriah) na liečbu difúzneho veľkobunkového lymfómu B-buniek po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

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

O vás

Vaše meno	██
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	██
Krátky opis organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko (ďalej LyL) je združením pacientov, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Skúsenosti s liečbou vkladajú do úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku diagnostiky, liečby, počas nej a aj potom ako aktívna liečba skončí. Základnými službami sú medicínska poradaňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "patientských dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platforiem slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma

	Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Z výsledkov medzinárodného prieskumu Lymphoma Coalition Global Survey za roky 2020 a 2022, špecificky národného reportu pre Slovensko. Dostupný na našom webe https://lymfom.sk/celosvetovy-prieskum-pacientov-s-lymfomom/ Doplnené o telefonické rozhovory s konkrétnymi pacientami, ktorí podstúpili génovú liečbu v zahraničí (3 ľudia) a skúsenosti pacientov s DLBCL po niekoľkých líniiach liečby bez gérovej terapie (2 ľudia). Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.
Konflikt záujmov (dopĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	V rokoch 2014-2021 [redacted] Lymfoma Slovensko; 2021 – súčasnosť [redacted] Lymfoma a Leukémia Slovensko; 2022 – súčasnosť [redacted] AOPP.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Nie je možné uviesť jednotnú odpoveď pre všetkých DLBCL pacientov, nakoľko časť pacientov sa po úspešnom ukončení 1. línie liečby vráti do "predchádzajúceho" života a práce, samozrejme poznačení zvýšenou mierou únavy a prípadnými následkami liečby (mozgová hmla - zabúdanie mien, názvov a pod., neuropatie). Pri pacientoch, ktorí zažili aj návrat (relaps) ochorenia, prípadne nereagovanie na 1. líniu liečbu dochádza aj k odkázanosti na invalidný dôchodok (dočasne) do času nástupu na starobný dôchodok alebo návratu do práce.
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné	Podľa výsledkov spomínaného prieskumu z roku 2022, ktorého súčasťou je aj prieskum opatrovateľov (caregivers z angl.) v počte 22 respondentov, z toho 27% bolo priamo opatrovateľmi DLBCL pacientov. 86% opatrovateľov boli ženy, až 68% v produktívnom veku medzi 40-59 rokov. 59% z nich malo univerzitné vzdelanie. 68% opatrovateľov pracuje na plný úväzok, 9% samoživitelia, 14% na dôchodku. 79% z opatrovateľov žije v domácnosti s partnerom a deťmi, 14% s partnerom bez detí. V 55% opatrovateľ opatruje svojho partnera, v 23% rodiča a v 18% dieťa. Najviac sa starajú o rodinného príslušníka po obdobie 6 mesiacov až 2 rokov. Z uvedených údajov sa dá usúdiť, že typickým príkladom opatrovníka pacienta je zamestnaná žena v produktívnom veku, ktorá je manželkou a zároveň starajúcou sa matkou a zároveň opatrovateľkou svojho partnera. Zvýšená starostlivosť o partnera trvá po dobu niekedy až 2 rokov, kým rodinný príslušník nie je

<p>problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>schopný návratu do bežného života. Zároveň sa takáto žena snaží zachovať aj svoje zamestnanie. Až 70% opatrovníkov/čiek uviedlo v prieskume, že práve odhodlanie pracovať ich držalo "nad vodou" počas pandémie covid.</p> <p>Takéto obdobie je obrovským nátlakom na opatrovníka, o to viac, ak má v starostlivosti ešte nezaopatrené deti.</p> <p>Dcéra pacientky, ktorá absolvovala génovú terapiu v ČR uviedla "ako učiteľka som musela byť 2 mesiace doma z práce, aby som pred aplikovaním terapie nedoniesla mame domov koronavírus"</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Podľa prieskumu 2022, v ktorom 1/4 respondentov tvoria pacienti s DLBCL, 12% pacientov navštívilo jedného špecialistu pred stanovením diagnózy, 30% pacientov dvoch špecialistov, 20% troch špecialistov, 13% štyroch špecialistov a až 19% pacientov navštívilo viac ako 5 špecialistov. 33% pacientov trvala diagnostika menej ako 3 mesiace, 18% od 3 do 6 mesiacov, 13% od 6 mesiacov do 1 roka a 8% viac ako rok. Opýtaným pacientkám, ktoré absolvovali niekoľko línii liečby trvala diagnostika od 7 mesiacov s návštevou PL+chirurg, gastroenterológ, gynekológ, 9 mesiacov s návštevou PL, urgent, chirurg, 11 mesiacov - PL, chirurgická operácia, urgent, hospitalizácia interné, pneumológ - bronchoskopia, urgent.</p> <p>Pozorovania z príbehov pacientov:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pri DLBCL sa okrem štandardných A a B príznakov niekedy prejaví aj nešpecifická bolesť (napr. krížov, brucha), ktorá môže viesť k nesprávnej indikácii chirurgického zákroku, pri ktorom sa odhalí lymfóm - diagnostiku vo viacerých prípadoch akceleruje náhle zhoršenie stavu a návšteva urgentu - lepší scenár a prognóza pre pacienta je, ak je uzlina čo najviac viditeľná na tele, čo vedie k skoršej a správnej diagnostike

<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>1. Praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, následne špecialista referuje k inému podľa výsledkov vyšetrenia. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta iné. Napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ, chirurg. Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse) nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET CT pri diagnostikovaní, kontrole aj restagingu. Pacient chodí á 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi.</p> <p>2. V mnohých prípadoch špecialista len odporučí pacientovi zakúpiť si voľnopredajný liek na zmiernenie nežiadúcich účinkov, podporu imunity, čoho následkom je, že pacient užíva nesystematicky aj 10-12 prípravkov denne a v lekárni mesačne minie často aj 100 €.</p> <p>3. Čo sa týka vedľajších následkov liečby a pridružených ochorení, pacienti často navštevujú PL, gastroenterológa (55% pacientov) kvôli zápche, neurológa kvôli neuropatiám (43% pacientov), dermatológa kvôli zmenám na koži, vlasoch, nechtoch (38% pacientov), imunológa, ORL, či PL kvôli častým infekciám horných a dolných dýchacích ciest. 29% pacientov máva problém so "suchými očami", zmenami chuti a čuchu. Veľmi časté sú problémy, ktoré len veľmi ťažko rieši nejaký špecialista, a to problémy so spánkom 50% pacientov, chronická únava 83% pacientov, problémy s koncentráciou, pamäťou, neschopnosťou multitaskingu. Pri aktívnej populácii pacientov dochádza počas liečby aj k narušeniu slizníc, čo býva bariérou pri aktívnom sexuálnom živote.</p>
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Veľmi laicky povedané, pacientom po niekoľkých líniiach liečby, ktorí stále vykazujú malé známky ochorenia je na Slovensku ponúknutá už len "udržiavacia liečba", čo znamená, že absolútne strácajú nádej na vyliečenie sa. Nádej je je podľa onkohematologických pacientov najvyššia hodnota, v čísla podľa prieskumu je to očakávanie vyliečenia sa (90%), zlepšenia kvality života (54%), zníženie miery nežiadúcich účinkov (47%). S nádejou odchádza aj vnútorná sila na boj s ochorením. Takíto pacienti, pokiaľ nenašli ešte liečbu v zahraničí, veľmi rapídne umierajú.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Očakávania od novej liečby onkohematologickí pacienti popísali v našom prieskume tak ako spomíname vyššie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 90% pacientov očakáva vyliečenie sa (z angl. a cure) 54% zlepšenie kvality života 47% menej nežiadúcich účinkov/viac tolerovateľných nežiadúcich účinkov 41% dlhšie prežívanie 30% odpoveď na liečbu 28% zredukované dlhodobé následky liečby 26% istotu, že liečba zaberie 26% preferuje liečbu doma verzus v nemocnici

	<p>14% má očakávania k dĺžke liečby 11% menší dosah liečby na členov rodiny</p>
<p>D0017 Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Pacientky, ktoré absolvovali génovú terapiu v Brne a v Prahe udávajú, že rozdiel v kvalite života počas aktívneho ochorenia a rok po absolvovaní génovej terapie je diametrálne odlišný. "Urputná bolesť krížov, ktorá mi až znemožňovala pohyb je teraz úplne preč." Porovnáva pacientka obdobie, keď zápasila s ochorením, ktoré jej spôsobovalo neznesiteľné bolesti v oblasti krížov a znemožňovalo tým aj pohyb. Pacientky porovnávali ich vnímanie procesu génovej terapie voči transplantácii kmeňových buniek. "Transplantácia a najmä obdobie po je oproti génovej terapii peklo". Pacientka, ktorá toho času podstupuje génovú terapiu vo Viedni má kvôli covid-19 a tomu, že sa nedarí dostať DLBCL pod kontrolu už 4 mesačné obdobie za sebou, odkedy jej odobrali bunky na génovú terapiu. Stále však čaká kvôli vyššie uvedeným dôvodom na podanie terapie.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma ako riziko?</p>	<p>Pacientky nespomínali riziká, čo však nemusí znamenať, že neboli. Dá sa však povedať, že vidina nádeje prevažuje silne nad rizikami, preto ich pacienti neberú vo veľkej miere až tak do úvahy.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Pacient potrebuje pri rozhodovaní jasne porozumieť tomu, čo je cieľom liečby a či je tento cieľ v súlade s jeho preferenciou. Rovnako sa potrebuje fyzicky, mentálne, finančne aj v rámci rodiny pripraviť na to, čo ho presne a v PRAKTICKEJ ROVINE čaká. Čo bude znamenať prvý mesiac po podaní génovej terapie, ako bude sledovaný a ako manažované predchádzanie nežiadúcich účinkov.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Keďže na Slovensku bude pre dospelú populáciu otvorené len jedno centrum génovej terapie na západnom Slovensku, je otázne nakoľko môže byť cestovanie a náklady s tým spojené bariérou pre pacientov z iných regiónov (stredné a východné Slovensko). Nakoľko až 27% pacientov, ktorí v roku 2022 odpovedali na prieskum LyL uviedlo ako bariéru, ktorá ovplyvňuje liečbu cestovanie za liečbou mimo svojho regiónu</p>
Spoločenské aspekty liečiva	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Doteraz génovú terapiu na výnimku dostali už značne predliečení (a tým aj omnoho viac vyčerpaní) pacienti. Z rozhovorov s pacientkou, ktorá je rok po absolvovaní génovej terapie a stále v produktívnom veku sme zistili, že pred "ochorením" robila fyzicky namáhavú prácu, ktorú už ale robiť nemôže, lebo ochorenie jej poškodilo kostrovú sústavu. Momentálne je na plnom invalidnom</p>

	dôchodku, pacientka sa však nebráni rekvalifikácii pre fyzicky nenáročný typ povolania. Ostatné pacientky boli v dôchodkovom veku.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Pacientka 70r., ktorá bola viac menej celý život aktívna a pracovitá, si vďaka génovej liečbe mohla zachovať svoj prístup k životu. Rok po podaní génovej liečby sa vydala (vo svojich 70r.), pracuje v záhrade, je úplne samostatná, sama dokonca šoféruje a chodí na chalupu, užíva si rodinný život. Ak by toto bolo pravidlom pri pacientoch, ktorí podstúpia génovú terapiu, takýto návrat do bežného aktívneho života, potom naozaj môžeme hovoriť o prevratnom lieku. Nemáme zatiaľ info o všetkých pacientoch, ktorí v zahraničí dostali túto liečbu, ale od lekárov vieme, že napr. aj prvý slovenský pacient sa dokázal vrátiť naspäť do pracovného života.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?	Absolútny prínos pre príbuzných je fakt, že celá génová liečba v ideálnom prípade trva 1-2 mesiace (spolu s odberom, prípravou, čakaním a podaním a prvými 3 týždňami po podaní, kedy je dôležité sledovanie a manažovanie nežiadúcich účinkov). Oproti iným "na Slovensku štandardným protokolom" príbuzní zažívajú cyklické stresové obdobia každé 3 týždne pri podaní chemo a 2 týždňov spamätávania sa z chemo. Takto to ide aj niekoľko mesiacov. Rodinu to dokáže vyčerpať až k dnu svojich síl.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z vašich odpovedí. Ak je to pre vás ťažké, požiadajte niekoho z vášho blízkeho okolia, aby si prečítal vaše odpovede a pomohol vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. <ul style="list-style-type: none"> • Počas diagnostiky pacienti navštívia 2-5 špecialistov a toto obdobie môže trvať aj viac ako 6 mesiacov. Pri DLBCL ako agresívnom type takáto neskorá diagnostika znamená menšiu šancu na úplné vyliečenie. • Práve úplné vyliečenie sa (až pre 90% pacientov) je najočakávanejšou hodnotou pri moderných terapiách, nasledujúc zlepšenie kvality života (54%) pacientov. Pacienti, ktorí aj napriek značnému predliečeniu majú stále zostatky ochorenia doposiaľ dostali už len "udržiavacu" liečbu, ktorá v sebe nenesie nádej na vyliečenie. • Opatrovatelia a rodinní príslušníci pacienta sú pri štandardných liečebných protokoloch cyklicky vystavovaní stresovým náporom po období 6 mesiacov až 2 rokov. Génová terapia umožňuje túto záťaž a stres rapídne zredukovať v ideálnych podmienkach na 2 mesiace. 	

- Dôležitým aspektom čo sa týka survivorshipu sú dlhodobé následky liečby, jedným z nich, ktorý zásadne ovplyvňuje návrat do pracovného života je chronický únavový syndróm, ktorý pociťuje až 83% a problémy so spánkom (50% pacientov). Tieto by mali byť zohľadňované pri novej liečbe.
- Skúsenosti pacientiek s génovou terapiou sú veľmi dobré, rok po podaní žijú aktívny život bez zásadných dlhodobých následkov.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tisagenlekleucel komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu a e-mailovou komunikáciou. Prvá výzva na opravu sa netýkala indikácie DLBCL, mala však za následok prerušenie konania aj pre túto indikáciu. Prvú výzvu uvádzame v samostatnom hodnotení č. 21A. 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 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 24.01.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 21.02.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
1. Doplniť najnovšie porovnanie výsledkov účinnosti a bezpečnosti tisagenlekleucelu voči komparátoru záchranná chemoterapia.	DR doplnil porovnanie.	Odpoveď akceptujeme.
2. Doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie dáta zo štúdie JULIET (data cut-off 20.2.2020 alebo v prípade dostupnosti novšie). Ide najmä o dáta pre PFS a OS.	DR dáta neaktualizoval, ale preukázal, že výsledky z novších dát sa zhodujú s výsledkami z dodaných dát.	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 PFS tisagenlekleucelu počas časového úseku, ktorý je 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) = 1,09. b) Krivky OS a PFS komparátora 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 tisagenlekleucel. V následnom časovom úseku využiť všeobecnú mortalitu upravenú o SMR = 1,09.	DR doplnil scenár podľa požiadaviek NIHO.	Odpoveď akceptujeme.
4. Doplniť model dopadu na rozpočet na kategorizačný portál MZ.	DR doplnil model dopadu na rozpočet na kategorizačný portál MZ.	Odpoveď akceptujeme.

Emailová komunikácia – žiadosť o súčinnosť

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

Emailová komunikácia – žiadosť o súčinnosť

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