

Tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu B-bunkovej akútnej lymfoblastovej leukémie

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26433; ATC skupina: L01XX71; ŠÚKL kód: 8935C).

Zadávateľ: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 15.01.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Marek Juračka; Daniel Kozák M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 06.09.2022. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 07.09.2022), t.j. termín 15.01.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Kymriah aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Kymriah je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Kymriah zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 15.01.2023** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26433>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Kymriah. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Akútna lymfoblastová leukémia je (ALL) je malígne nádorové ochorenie krvi a kostnej drene, ktoré je charakterizované veľkým počtom nezrelých lymfocytov (nazývaných aj lymfoblasty). Ide o akútnu a agresívnu formu leukémie, kde sa stav ochorenia rýchlo zhoršuje.

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

B-bunková ALL je najčastejším podtypom ALL, kde dochádza k postihnutiu B-lymfocytov. Pri ochorení dochádza k infiltrácii a zlyhávaniu kostnej drene, čo vedie k poruche jej funkcie s prejavmi a komplikáciami ako únava, krvácanie a náchylnosť na infekcie. Infekcie sú častou komplikáciou u pacientov s ALL a sú najčastejšou príčinou úmrtí. Ochorenie je možné po stanovení diagnózy vyliečiť kombinovanou chemoterapiou a dosiahnuť remisiu, u časti pacientov však dochádza k opätovnému návratu ochorenia (relapsu) alebo ochorenie neodpovedá na liečbu. U týchto pacientov je prognóza výrazne horšia - medián prežívania po relapse je iba 4–8 mesiacov. Cieľom súčasnej liečby relapsov je navodenie ďalšej kompletnej remisie ochorenia, s prípadnou možnosťou podstúpenia transplantácie krvotvorných buniek.

Tisagenlecleucel je inovatívne liečivo na génovú terapiu, ktoré obsahuje vlastné T-bunky pacienta upravené v laboratóriu tak, aby vytvárali proteín CAR¹. CAR sa dokáže naviazať na proteín CD19 nachádzajúci sa na povrchu nádorových buniek. Upravené T-bunky pacienta sa majú naviazať na nádorové bunky a usmrtiť ich.

Liečivo tisagenlecleucel (liek Kymriah) je určené na liečbu detských a mladých dospelých pacientov (do 25 rokov, vrátane) s B-bunkovou ALL, ktorá neodpovedala na predchádzajúcu liečbu, ochorenie sa im vrátilo po transplantácii krvotvorných buniek, alebo sa im ochorenie vrátilo 2 alebo viackrát. Európska komisia schválila na odporúčanie EMA použitie lieku Kymriah v krajinách Európskej únie 23.08.2018. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Kymriah do kategorizačného zoznamu liekov 30.08.2022 a žiada o úhradu lieku vo forme bunkovej infúznej disperzie určenej na jednorázové intravenózne použitie.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo tisagenlecleucel (liek Kymriah) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pediatrických a mladých dospelých pacientov s B-bunkovou ALL účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Spĺňa liečivo tisagenlecleucel (liek Kymriah) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tisagenlecleucel (liek Kymriah)?

¹ chimérický antigénový receptor (z angl. chimeric antigen receptor, CAR)

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou • MKCH-10²: C91.0 • MeSH³: Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pediatrickí a mladí dospelí pacienti vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pediatrickí a mladí dospelí pacienti vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse. • Hradená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave, Bratislava a na Klinike detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<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 infúzných 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. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • blinatumomab (BLI) je bišpecifická protilátka viažuca sa na proteín CD19 na povrchu nádorových B buniek a na CD3 proteín na T-bunkách. Liečba je podávaná v cykloch kontinuálnej intravenózne infúzie. • záchranná (salvage) chemoterapia • inotuzumab ozogamicin (IO) je monoklonálna protilátka, ktorá je naviazaná na cytotoxín kalicheamicín. Dokáže rozoznať a naviazať sa na CD22 proteín na povrchu nádorových B buniek s ich následnou elimináciou. Podáva sa formou i.v. infúzie v 3-4 týždňových cykloch. Indikovaný je u dospelých pacientov. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liečiv ako liečebných režimov B-bunkovej ALL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: blinatumomab, salvage therapy, inotuzumab ozogamicin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (Overall Remission Rate; celková miera remisie) • DOR (Duration Of Remission; trvanie remisie) • RFS (Relapse Free Survival; prežívanie bez relapsu) • EFS (Event Free Survival; prežívanie bez udalosti)

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez PedsQL a EQ-5D (VAS). <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁴-ESMO, prípadne inými relevantnými odbornými spoločnosťami a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁵)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸, HAS⁹, ZIN¹⁰)
- 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 a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁴ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁶ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁷ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁸ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁰ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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 hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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