

Liečivo axikabtagén ciloleucel (Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej terapie

Hodnotenie zdravotníckej technológie

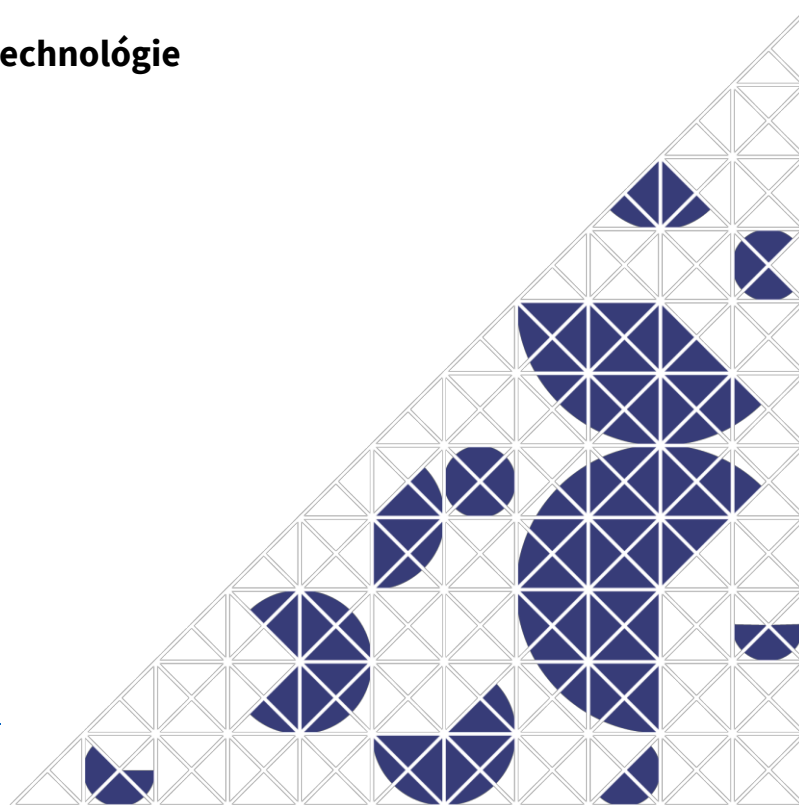
Číslo žiadosti:
26774

ATC skupina:
L01XX70

ŠÚKL kód:
9269C

Publikované dňa:
9.3.2023

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: 23/2022

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 pacientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	24
4. Hodnotenie klinického prínosu	29
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	29
4.2. Klinická účinnosť.....	30
4.3. Bezpečnosť.....	35
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	37
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	41
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	41
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	41
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	51
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	53
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	54
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	54
6.2. Základný scenár predložený DR	54
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	55
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	57
7.1. Etická analýza	57
7.2. Organizačné aspekty	58
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	58
7.4. Právne aspekty.....	59
8. Zdroje	62
9. Apendix	65
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	67
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	67
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	67
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	73

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Predpokladaný počet pacientov vhodných na CAR-T bunkovú liečbu s diagnózou R/R DLBCL alebo R/R PMBCL v tretej a vyššej línii	17
Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index a veku prispôsobený medzinárodný prognostický index	18
Tabuľka 4: Terapeutické možnosti v 2. línii liečby R/R DLBCL podľa NCCN	21
Tabuľka 5: Terapeutické možnosti v 2. línii liečby R/R DLBCL podľa ESMO	22
Tabuľka 6: Liečba relapsov DLBCL podľa odporúčaní ČHS	23
Tabuľka 7: Kombinované chemoterapeutické režimy	26
Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	30

Tabuľka 9: Základná charakteristika pacientov zaradených do populácie Common support set pre hodnotenie prežívania	32
Tabuľka 10: Základná charakteristika pacientov v štandardizovanej analýze pre hodnotenie prežívania	33
Tabuľka 11: Výsledky v ukazovateli mortalita - OS.....	34
Tabuľka 12: Výsledky v ukazovateli mortalita - PFS	34
Tabuľka 13: Hodnoty kvality života zo štúdie ZUMA-1	34
Tabuľka 14 Komparatívne výsledky v ukazovateli mortalita - OS.....	35
Tabuľka 15: Nežiaduce účinky identifikované v klinickej štúdii ZUMA-1	36
Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC, OS pre axi-cel, MCM	44
Tabuľka 17: Hodnoty AIC a BIC pre PFS, AC, štandardná parametrizácia	47
Tabuľka 18: Základné hodnoty utilít pre jednotlivé stavy.....	48
Tabuľka 19: Pokles utility z dôvodu nežiaducich účinkov pri liečbe axi-celom.....	48
Tabuľka 20: Náklady na podanie axi-celu	49
Tabuľka 21: Náklady a zloženie komparátora BSC podľa DR	49
Tabuľka 22: Náklady na BSC podľa NIHO - konzervatívne nastavenie (100 % GDP)	49
Tabuľka 23: Náklady na IVIG.....	50
Tabuľka 24: Náklady na aloSCT.....	50
Tabuľka 25: Náklady na monitoring pacienta v závislosti od liečby a stavu	50
Tabuľka 26: Výsledky ekonomického modelu podľa DR	51
Tabuľka 27: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	52
Tabuľka 28: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	52
Tabuľka 29: Výsledky analýzy dopadu na rozpočet podľa DR.....	55
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie v ZKL od 1.7.2023	56
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, zaradenie v ZKL od 1.6.2023.....	56
Tabuľka 32: Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	73
Tabuľka 33: E-mailová komunikácia – žiadosť o súčinnosť.....	74

Obrázky

Obrázok 1: Klasifikácia lymfómov so schematickým vyjadrením klinických štádií	16
Obrázok 2: Schéma prípravy CAR-T terapie.....	25
Obrázok 3: Abstrakčné kritériá pre zaradenie pacientov do SCHOLAR-1	31
Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene axi-cel v ukazovateli OS, mixture cure model (MCM) so zohľadnením všeobecnej mortality (bez SMR).....	44
Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v ramene BSC v ukazovateli OS, populácia SCHOLAR-1 s 0 % SCT, bez zohľadnenia všeobecnej mortality	45
Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene BSC v ukazovateli OS, populácia SCHOLAR-1 so 100 % SCT, bez zohľadnenia všeobecnej mortality	45
Obrázok 7: Prehľad kriviek OS a PFS pre axi-cel a BSC v preferovanom nastavení podľa NIHO, so zohľadnením všeobecnej mortality a SMR.....	46
Obrázok 8: Parametrizácie PFS axi-cel (so zohľadnením všeobecnej mortality, bez SMR).....	47

Použité skratky

aa-IPI	podľa veku upravený IPI (<i>age-adjusted IPI</i>)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (<i>Akaike information criterion</i>)
aloSCT	alogénna transplantácia kmeňových buniek (<i>allogeneic stem cell transplantation</i>)
ASCT	autológna transplantácia kmeňových buniek (<i>autologous stem cell transplantation</i>)
axi-cel	axikabtagén ciloleucel (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)
BEAM	karmustín, etopozid, cytarabín, melfalán
BIC	Bayesovo informačné kritérium (<i>Bayesian information criterion</i>)
BSC	najlepšia podporná liečba (<i>best supportive care</i>)
CADTH	kanadský HTA inštitút (<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>)
CAR	chimérický antigénový receptor (<i>chimeric antigene receptor</i>)
CAR-T	T bunky s CAR

CD19	antigén CD19 (<i>cluster of differentiation 19 antigene</i>)
CEOP ± R	cyklofosamid, etopozid, vinkristín, prednizón ± rituximab
CI	konfidenčný interval (<i>confidence interval</i>)
CNS	centrálny nervový systém
CR	celková odpoveď (<i>complete response</i>)
CRS	syndróm uvoľnenia cytokínov (<i>cytokine release syndrome</i>)
CT	počítačová tomografia (<i>computed tomography</i>)
ČHS	Česká hematologická spoločnosť
DA-EPOCH-R	etopozid v upravenej dávke, prednizón, vinkristín cyklofosamid, doxorubicín, rituximab
DHA-P ± R	dexametazón, cytarabín, cisplatina ± rituximab
DLBCL	difúzny veľkobunkový B lymfóm (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOR	trvanie odpovede (<i>duration of response</i>)
DR	držiteľ registrácie
DRG	klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz (<i>diagnosis related groups</i>)
EBMT	Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a drene (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>)
ECOG	metóda hodnotenia zdravotného stavu onkologických pacientov (<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>)
EHA	Európska hematologická spoločnosť (<i>The European Hematology Association</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra (<i>European Medicines Agency</i>)
ESHAP ± R	etopozid, metylprednizolón, cytarabín, cisplatina ± rituximab
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FL	folikulárny lymfóm (<i>follicular lymphoma</i>)
FER	farmako-ekonomický rozbor
GDP ± R	gemcitabín, dexametazón, cisplatina/karbplatina ± rituximab
GemOx ± R	gemcitabín, oxaliplatina ± rituximab
GEM-P	gemcitabín, metylprednizón, cisplatina
GFS	gastrofibroskopia
HEM	hematológ
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom (<i>health related quality of life</i>)
HTA	hodnotenie zdravotných technológií (<i>health technology assessment</i>)
i.v.	intravenózne
ICE ± R	ifosfamid, karbplatina, etopozid ± rituximab
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (<i>incremental cost-utility ratio</i>)
IL-6	interleukín-6
IPI	medzinárodný prognostický index (<i>international prognostic index</i>)
ISCT	Medzinárodná spoločnosť pre bunkovú terapiu (<i>International Society for Cellular Therapy</i>)
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (<i>intention to treat</i>)
IVIG	intravenózne imunoglobulín (<i>Intravenous immunoglobulin</i>)
JACIE	Spoločná akreditačná komisia ISCT a EBMT
KM	Kaplan-Meierove
LDH	laktátdehydrogenáza
LFUK	Lekárska fakulta Univerzity Komenského Bratislava
LU	lymfatická uzlina
LyL	Lymfoma a leukémia
MCM	mixture cure model
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov (<i>Medical Subject Heading</i>)
MINE ± R	mesna, ifosfamid, mitoxantrón, etoposid ± rituximab
mITT	modifikovaná ITT populácia (<i>modified ITT</i>)
MKCH-10	medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
mOS	medián OS
mPFS	medián PFS
MRI	magnetická rezonancia (<i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	ministerstvo zdravotníctva
NCCN	Národná komplexná sieť proti rakovine (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	írsky HTA inštitút (<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
ND	nedosiahnutý
NHL	non-Hodgkinov lymfóm (<i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	anglický HTA inštitút (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NoMA	nórsky HTA inštitút (<i>The Norwegian Medicines Agency</i>)
NOR	Národný onkologický register
NOÚ	Národný onkologický ústav
NS	nestanovený
ONK	onkológ
ORR	miera celkovej odpovede (<i>overall response rate</i>)
OS	celkové prežívanie (<i>overall survival</i>)
OZ	občianske združenie
PD	progredujúce ochorenie (<i>progressive disease</i>)
PET	pozitronová emisná tomografia (<i>positron emission tomography</i>)
PFS	prežívanie bez progresie (<i>progression free survival</i>)
PF	stav pred progresiou (<i>progresion-free</i>)
PMBCL	primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm (<i>primary mediastinal large B-cell lymphoma</i>)
Pola ± B ± R	polatuzumab vedotín ± bendamustín ± rituximab
PR	čistočná odpoveď (<i>partial response</i>)
PrSM	porovnávanie na základe propensity skóre (<i>propensity score matching</i>)
PSM	model rozdeleného prežívania (<i>partitioned survival model</i>)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (<i>quality-adjusted life year</i>)
R- V/MACOP-B	rituximab + V/MACOP-B
R/R	recidivujúci alebo refraktérny
R-ACVBP	rituximab + doxorubicín, vindezín, cyklofosfamid, bleomycín a prednizolón
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (<i>randomized controlled trial</i>)
RGCVP	rituximab, gemcitabín, cyklofosfamid, vinkristín, prednizón
R-CHOP	rituximab + cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón
RT	röntgen
RVP	rituximab, vinblastín, prednizón
S	slezina
SACT	databáza pacientov užívajúcich protinádorovú terapiu v rámci NHS (<i>systematic anti-cancer therapy</i>)
SD	stabilné ochorenie (<i>stable disease</i>)
SD	štandardná odchýlka (<i>standard deviation</i>)
SHaTS	Slovenská hematologická a transfuziologická spoločnosť
SMC	škótsky HTA inštitút (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMR	štandardizovaná miera úmrtnosti (<i>standardised mortality ratio</i>)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (<i>summary of product characteristics</i>)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TOE	podmienky NICE pre aktualizáciu podania (Terms of Engagement)
V/MACOP-B	etopozid alebo metotrexát, doxorubicín, cyklofosfamid, vinkristín, prednizolón, bleomycín
VZP	verejné zdravotné poistenie
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 Yescarta v tretej a vyššej línii liečby dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL). Pri navrhovanej výške úhrady 323 697,04 eur za balenie lieku v ústavnej zdravotnej starostlivosti liek Yescarta spĺňa 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 je liek opakovane podaný, alebo 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 axikabtagén ciloleucelom (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 [] % z požadovanej úhrady**, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni [] eur.
- **Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie** (doplnenie o zvýraznenú časť na konci nasledovnej vety):
Hradená liečba môže byť indikovaná dospelým pacientom s recidivujúcim alebo refraktérnym DLBCL alebo PMBCL po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby, kde nie je dostupná iná efektívnejšia liečba, **ktorých celkový zdravotný stav je na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) charakterizovaný skóre 0 alebo 1.**

Odôvodnenie

- **Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) a primárny mediastinálny veľkobunkový B lymfómom (PMBCL) sú agresívne nádorové ochorenia, ktoré, ak nie sú liečené, vedú ku smrti pacienta.** Pacienti s opakovane relabovaným/refraktérnym DLBCL a PMBCL 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 Yescarta sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdií ZUMA-1 boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a drene (EBMT) neodporúča CAR-T terapiu pacientom s ECOG skóre horším ako 2, najmä kvôli zhoršenej odpovedi pacientov na liečbu.
- **Účinnosť a bezpečnosť axi-celu bola hodnotená v jednoramennej klinickej štúdií ZUMA-1.** Po mediánovom sledovaní 63,1 mesiacov bol medián celkového prežívania (**mOS**) dosiahnutý pri **25,8 mesiacoch**. Prežívanie bez progresie (PFS) bolo hodnotené po 27,1-mesačnom mediánovom sledovaní, kedy pacienti dosiahli **mPFS 5,9 mesiacov**. DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 poskytol najnovšie výsledky pre OS (5-ročné), no neposkytol výsledky PFS po dlhšom ako 2-ročnom sledovaní.

DR odvodzuje relatívnu účinnosť axi-celu voči najlepšej podpornej liečbe (BSC) na základe nepriameho porovnania, do ktorého vstupujú 2-ročné výsledky zo ZUMA-1. Podanie axi-celu preukázalo voči komparátoru BSC štatisticky významný a klinicky relevantný prínos. Pacienti, ktorým bol podaný axi-cel dosiahli lepšie výsledky v OS voči pacientom, ktorým bola podaná BSC (31,0 vs. 5,4 mesiacov; HR pre OS 0,27 95 % CI (0,00 - 0,38 resp. 0,20 - 0,38 podľa zvolenej štatistickej metódy)). Ukazovateľ PFS nebol súčasťou nepriameho porovnania. V rámci výzvy č. 1 sme od DR požadovali

doplnenie aktuálnejšieho nepriameho porovnania axi-celu voči BSC, ktoré DR nedodal. Výsledky uvedeného nepriameho porovnania nevstupujú do modelu nákladovej efektívnosti.

Podanie lieku Yescarta bolo spojené so 100 %-ným výskytom nežiaducich účinkov. Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami boli neutropénia s výskytom u 78 % pacientov, anémia (u 43 %) a trombocytopenia (u 38 %). Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) bol zaznamenaný u 93 % pacientov. Z dôvodu nežiaducich účinkov zomreli 3 pacienti (2 na komplikácie spojené s CRS po podaní axi-celu a 1 pacient následkom pľúcnej embólie, ktorá nesúvisela s podaním axi-celu) z celkového počtu 101 pacientov, kt. dostali axi-cel. Kvalita života pacientov mala na začiatku liečby klesajúcu tendenciu práve z dôvodu nežiaducich účinkov, postupom času sa zvyšovala. Komparatívne výsledky o bezpečnosti a kvalite života pacientov po podaní axi-celu a v súčasnosti štandardne dostupnej terapii nie sú dostupné.

- **V NIHO nastavení axi-cel pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** DR predložil ekonomický model založený na výsledkoch v OS pri minimálne 60-mesačnom sledovaní zo štúdie ZUMA-1. V predloženej základnej scenári podľa DR dosiahol axi-cel ICUR voči komparátoru BSC vo výške 146 509 eur/QALY. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO preukázal axi-cel klinický prínos voči štandardu liečby BSC (+2,19 QALY), pričom dosiahol ICUR vo výške **112 140 eur/QALY**. Axi-cel pri požadovanej výške úhrady a prahovej hodnote 181,1 tis. eur/QALY spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

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 ■■■ % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni ■■■ eur.

- Sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za liek Yescarta odhadujeme na **7,64 mil. eur** v treťom roku (25. – 36. mesiac) od predpokladaného dátumu kategorizácie v júli 2023. Uvedený odhad sa týka požadovanej úhrady vo výške 323 697 eur za balenie. Spolu so súvisiacimi nákladmi pred/počas podania lieku dosiahnu náklady VZP za toto obdobie výšku **8,16 mil. eur**. Čistý dopad na VZP po zarataní nahradzanej liečby v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške **7,92 mil. eur**. Odhad je spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti vhodnej populácie.

Pri splnení nami odporúčanej zľavy z dôvodu neistoty bude sumárna úhrada VZP za liek Yescarta v treťom roku od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur. Spolu so súvisiacimi nákladmi pred/počas podania lieku dosiahnu náklady VZP za toto obdobie výšku ■■■ mil. eur.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.9.2022
Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	1.10.2022
Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	18.2.2023 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	15.12.2022
Prerušenie konania č. 1	17.1.2023 – 16.2.2023 (dňa 17.1.2023 bola zverejnená výzva na súčinnosť č. 1; 17.2.2023 DR na výzvu odpovedal 1 deň po zákonnej lehote)
Vydanie odporúčania	9.3.2023
Celkové trvanie hodnotenia od prvého začatia plynutia lehoty (bez započítania dní počas prerušenia)	130 dní
Celkové trvanie hodnotenia od rozhodujúceho začatia plynutia lehoty	20 dní

¹ DR odpovedal na výzvu na súčinnosť 17.2.2023, t.j. deň po uplynutí 30-dňovej lehoty na odpoveď, ktorá vypršala 16.2.2023. Z tohto dôvodu sa aktualizoval aj termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia na dátum 18.2.2023.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte tretej a následných líniiach liečby u patientskej populácie s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) účinnejšie a bezpečnejšie na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečivo axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) alebo s primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL). • MKCH-10²: C83.3- • MeSH³: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liek Yescarta (axikabtagén ciloleucel) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Liek Yescarta je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po troch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba môže byť indikovaná dospelým pacientom s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) alebo s primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby, kde nie je dostupná iná efektívnejšia liečba. • Hradená liečba sa môže podávať iba v kvalifikovanom pracovisku. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Yescarta (axikabtagén ciloleucel) je inovatívny liek z kategórie génových terapií, obsahujúci suspenziu pacientovi vlastných T buniek, ktoré produkujú

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

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

⁴ [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

	<p>chimérický antigénový receptor (CAR) schopný rozpoznávať CD19 antigén (= anti-CD19 CAR-T bunky) na povrchu nádorových B buniek, a tak ich eliminovať.</p> <ul style="list-style-type: none"> Axikabtagén ciloleucel sa podáva intravenózne vo forme bunkovej suspenzie, ktorá je určená výhradne na autológne jednorazové podanie pacientovi. Infúzny vak obsahuje 2×10^6 anti-CD19 pacientovi vlastných CAR-pozitívnych životaschopných T buniek/kg telesnej hmotnosti (rozsah: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buniek/kg), s maximom 2×10^8 anti-CD19 CAR-T buniek. <p>MeSH³: axicabtagene ciloleucel</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Najlepšia podporná liečba (BSC, best supportive care) v 3. línii, ktorá nebola v predchádzajúcich líniiach použitá, zahŕňa nasledujúce režimy:</p> <p>DHA-P ± R – dexametazón, cytarabín, cisplatina ± rituximab; ICE ± R – ifosfamid, karbplatina, etopozid ± rituximab; GDP ± R – gemcitabín, dexametazón, cisplatina/karbplatina ± rituximab;</p> <p>prípadne sa využíva paliatívna rádioterapia.</p> <p>MeSH³: Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols, palliative therapy, radiotherapy</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
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"> PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EQ-5D⁵
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 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: 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

⁵ EQ-5D = dotazník vypracovaný EuroQolGroup (z angl. European Quality of Life Five Dimension).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate a NCCN.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy 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 (NICE⁶, CADTH⁷, SMC⁸, NoMA⁹, NCPE¹⁰).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy 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

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

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?

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health

⁸ Scottish Medicines Consortium

⁹ The Norwegian Medicines Agency

¹⁰ National Centre for Pharmacoeconomic

- 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 11.-13.10.2022 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 5.12.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

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

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe NIHO (<https://niho.sk/>) dňa 15.12.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli (7.12.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti (SHaTS) a Onkohematologickej kliniky LFUK a NOÚ. Do hodnotenia sa zapojil odborník z Onkohematologickej kliniky LFUK a NOÚ.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a kontaktované 7.12.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 5 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Združenie pacientov s hematologickými malignitami, Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek a občianske združenie Lymfoma a Leukémia). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Lymfoma a Leukémia.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo

najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si 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 vyčiernením 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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) je nádorové ochorenie B lymfocytov, patriace do skupiny non-Hodgkinových lymfómov (NHL), kde zastupuje 35 – 40 % všetkých prípadov v dospeljej populácii. DLBCL patrí medzi ojedinelé ochorenia [1, 2]. Hrubá incidencia DLBCL v Európe je 3,8 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok. Väčšina DLBCL pochádza z lymfatických uzlín, ale v približne 40 % prípadoch vznikajú extranodálne [3]. Môžu vznikáť *de novo* alebo transformáciou indolentných B-bunkových lymfoproliferácií [15]. Ochorenie sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách, najčastejšie v populácii pacientov vo veku 65 – 74 rokov, s mediánom veku počas diagnostikovania ochorenia 66 rokov [4].

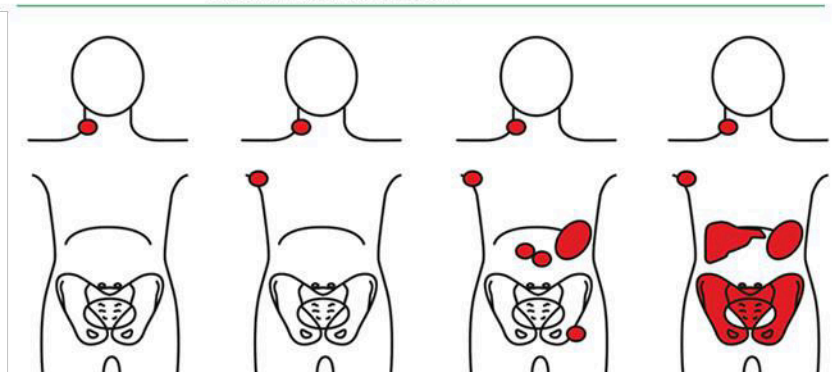
Napriek spoločnej morfológii je skupina DLBCL biologicky veľmi heterogénna [3, 15]. Do tejto skupiny patria aj primárne mediastinálne veľkobunkové lymfómy B-pôvodu (PMBCL), ktoré tvoria približne 2 – 4 % všetkých NHL a 6 – 10 % zo všetkých DLBCL. Tento podtyp je lokalizovaný v mediastíne a vyznačuje sa špecifickými s lokalizáciou spojenými klinickými príznakmi. Infiltrácia do kostnej drene je zriedkavá. Extranodálne ložiská môžu byť prítomné pri recidíve ochorenia [5].

30 – 40 % pacientov s DLBCL relabuje alebo neodpovedá na liečbu. U týchto pacientov dôjde k relapsu ochorenia v priebehu 2 – 3 rokov po iniciálnej terapii a v približne 10 – 15 % prípadoch prvotíniová liečba zlyhá do 12 mesiacov. Skorý relaps (recidivujúci DLBCL) alebo rezistencia na liečbu (refraktérny DLBCL) sú spojené s nepriaznivou prognózou [1, 12].

V závislosti od rozsahu ochorenia rozlišujeme 4 klinické štádiá (Obrázok 1). Pri určovaní štádia ochorenia sa používajú aj označenia podľa písmen. Označenie A alebo B je používané na odlíšenie prítomnosti (B) alebo neprítomnosti (A) tzv. B symptómov. Písmeno E označuje extranodálne rozšírenie. Štádiá I a II sú označované ako skoré alebo limitované (lokalizované) štádium, pričom štádium III a IV sa považuje za pokročilé [6].

Obrázok 1: Klasifikácia lymfómov so schematickým vyjadrením klinických štádií

Štádium I	Postihnutie jednej regionálnej lymfatickej oblasti (I.) alebo jedného extranodálneho orgánu (I., E).
Štádium II	Postihnutie dvoch a viacerých regionálnych lymfatických oblastí na tej istej strane bránice (II.) príp. spolu s postihnutím extralymfatického tkaniva/orgánu priamym prerastaním lymfómu (II., E).
Štádium III	Postihnutie regionálnych lymfatických oblastí na oboch stranách bránice (III.), príp. spolu s postihnutím extralymfatického tkaniva/orgánu priamym prerastaním lymfómu (III., E) alebo postihnutím sleziny (III., S).
Štádium IV	Generalizované formy s postihnutím jedného alebo viacerých extralymfatických orgánov s postihnutím uzlín alebo bez neho.
E	priame extranodálne rozšírenie z LU alebo jedno izolované miesto extranodálnej choroby
A/B	B symptómy: teploty viac ako 38 °C, profúzne nočné potenie, úbytok hmotnosti o viac ako 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov, maximálny priemer LU (paket, masa) viac než 10 cm



poradie klinických štádií v schematickom obrázku: štádium I (vľavo) → štádium IV (vpravo), S – slezina, LU – lymfatická uzlina

Zdroj: [6, 15]

Cieľová populácia (A0007, A0023)

DR požaduje úhradu pre dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym (R/R) DLBCL a PMBCL po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Za pacientov vhodných na liečbu sa považujú pacienti s R/R DLBCL a PMBCL, ktorým môže byť indikovaná liečba v 3. a vyššej línii (po absolvovaní aspoň 2 systémovej terapií).

Aktuálne štatistické údaje o prevalencii a incidencii v SR špecificky pre DLBCL a PMBCL (sumárny MKCH-10² 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-10² skupinu C83. V SR bolo v roku 2012 v širšej skupine C83 (nefolikulový lymfóm) hlásených 447 nových prípadov, z toho 216 u mužov a 231 u žien [7]. Podľa WHO, 5-ročná intervalová prevalencia za obdobie 2016 – 2020 predstavuje celkovo 2 148 chorých dospelých (1 044 mužov a 1 104 žien) s diagnózou non-Hodgkinov lymfóm (NHL; C82-86, C96) [8]. Podľa odhadov NOR bude v roku 2022 novo diagnostikovaných 476 pacientov s non-Hodgkinovým nefolikulovým lymfómom (C83), z toho u 218 žien a 258 mužov s mierne rastúcim trendom v incidencii najmä u mužskej populácie [9].

Nakoľko skupiny C83/C82-86, C96 však v sebe okrem DLBCL a PMBCL zahŕňajú aj iné typy lymfómov, presnými štatistikami o ochoreniach, ktoré sú predmetom indikácie nedisponujeme.

Veľkosť cieľovej populácie stanovil DR podľa vlastných slov na základe dostupnej literatúry a kvalifikovaného odhadu podľa doterajších skúseností z Českej republiky [1]. Ročná incidencia non-Hodgkinovho lymfómu v rokoch 2022 – 2027 bola stanovená v online nástroji GLOBOCAN pre slovenskú populáciu vo vekovom intervale 0 – 85+ (napr. odhad pre incidencia v roku 2025 predstavuje celkovo 761 chorých [10]) [1]. Proporcia pacientov s DLBCL a PMBCL predstavuje podľa publikácie Martelli a kol, 2013 [11], ktorú DR na prepočet využil, 31 % z celkového počtu pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom. Tento prepočet bol aplikovaný pre všetky roky. DR odhaduje, že 90 % pacientov je liečených v 1. a 2. línii systémovej liečbou. U 40 % pacientov liečených v 1. línii [12] a u 76 % pacientov liečených v 2. línii [odhad DR] má dôjsť k refrakcii alebo recidíve ochorenia. V 3. línii liečby by bolo 90 % pacientov liečených systémovej liečbou, avšak podľa DR by bola na CAR-T liečbu vhodná iba polovica z nich [1]. Odhad cieľovej populácie je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Predpokladaný počet pacientov vhodných na CAR-T bunkovú liečbu s diagnózou R/R DLBCL alebo R/R PMBCL v tretej a vyššej línii

		2022	2023	2024	2025	2026	2027
NHL incidencia	V abs.	728	739	750	761	773	785
Z toho DLBCL/PMBCL	31%	226	229	233	236	240	243
Liečených v 1. línii systémovou liečbou	90%	203	206	210	212	216	219
R/R po 1. línii liečby	40%		81	82	84	85	86
Liečených v 2. línii systémovou liečbou	90%		73	74	76	77	77
R/R po 2. línii liečby	76%		55	56	58	59	59
Liečených v 3. línii systémovou liečbou	90%		50	50	52	53	53
Podiel pacientov vhodných na liečbu CAR-T v 3. a vyššej línii liečby	50%		25	25	26	27	27

NHL – non-Hodgkinov lymfóm; DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu; PMBCL – primárny mediastinálny veľkobunkový lymfómom B-pôvodu; R/R – recidivujúci alebo refraktérny; CAR-T liečba – liečba T bunkami exprimujúcimi chimérny antigénový receptor
Zdroj: [1]

Odhad populácie považujeme za reálny. Nakoľko ide o relatívne ojedinelé ochorenie, k dispozícii je iba limitované množstvo zverejnených dát. DR disponuje odhadom aj na základe skúseností v ČR. Väčšej istote v odhade populácie by však dopomohol zber údajov z klinickej praxe vykonaný v hematologických a onkologických centrách na Slovensku, ktoré liečia pacientov s predmetnými ochoreniami.

Klinický odborník odhaduje počet pacientov vhodných na podanie axi-celu na 30 ročne.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [13]

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. PMBCL je naopak častejšou diagnózou u žien [21].

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

- vek nad 60 rokov
- štádium ochorenia III alebo IV
- mimouzlinové postihnutie viac ako jednej lokality
- výkonnostný stav (ECOG¹¹ skóre \geq 2)
- zvýšená laktátdehydrogenáza (LDH) v sére

Na identifikáciu pacienta s vysokým resp. nízkym rizikom je vhodným faktorom už spomínaný vek alebo klinické štádium. Samotné klinické štádium však nie je dostatočným ukazovateľom. Preto bol zavedený medzinárodný prognostický index (IPI), podľa ktorého sa na základe vybraných rizikových faktorov posúdi šanca na dlhodobé prežívanie po štandardnej liečbe (Tabuľka 3). Pomocou IPI indexu je tiež možné identifikovať pacientov s vyšším rizikom relapsu po liečbe [20]. Pri pacientoch mladších ako 61 rokov sa môže využiť tzv. aa-IPI (podľa veku upravený IPI), kde sa medzi rizikovými faktami nezohľadňuje napr. vek (Tabuľka 3).

¹¹ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance status – metóda hodnotenia celkového stavu/stavu telesnej výkonnosti onkologického pacienta v škále 0 (plne aktívny) – 5 (mŕtvy).

Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index a veku prispôsobený medzinárodný prognostický index

Nepriaznivý faktor		IPI	
vek		> 60 rokov	
LDH		> norma	
ECOG ¹¹ status		2 – 4	
štádium		III, IV	
počet extranodálnych lokalít		> 1 lokalita	
Riziková skupina	Počet rizikových faktorov	Percento prípadov	5-ročné celkové prežívanie
nízke riziko	0 – 1	35	73 %
nízke intermediálne riziko	2	27	51 %
vysoké intermediálne riziko	3	22	43 %
vysoké riziko	4 – 5	16	26 %
Nepriaznivý faktor		aa-IPI	
LDH		> norma	
ECOG ¹¹ status		2 – 4	
štádium		III, IV	

LDH – laktátdehydrogenáza, IPI – medzinárodný prognostický index, aa-IPI – veku prispôsobený IPI Zdroj: [15, 20]

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)

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 [14]. Liečba sa u väčšiny pacientov podáva s kuratívnu intenciou, šancu na vyliečenie má približne 50 – 60 % pacientov [15]. Pacienti s opakovane relabovaným/refraktérnym DLBCL majú nepriaznivú prognózu s limitovanou alebo žiadnou odpoveďou na liečbu. Až tretina DLBCL pacientov nevykazuje odpoveď na iniciálnu terapiu; ak aj na chemoterapiu reagujú, buď len čiastočne, alebo obdobie remisie trvá veľmi krátko. Takíto pacienti musia podstúpiť ďalšie línie liečby, ktorých stratégia je nejasná a spojená s nízkou účinnosťou s krátkym celkovým prežívaním pacientov [16].

OZ Lymfoma a leukémia Slovensko (LyL) uviedlo, že pacienti sú po diagnostikovaní ochorenia a následnom potvrdení relapsu alebo refrakcie ochorenia nútení odísť na invalidný dôchodok do času nástupu na starobný dôchodok alebo návratu do zamestnania.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

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 napríklad záchvatmi [1, 17]. Postihnutie sleziny sa prejavuje bolesťou pod ľavým oblúkom rebier, infiltrácia pečene sa prejaví bolesťou pod pravým rebrovým oblúkom so zriedka sa vyskytujúcim ikterom. Postihnutie kostnej drene, mozgu, vaječníkov a semenníkov je zriedkavé [1]. Pri kožných DLBCL môže pacient pociťovať svrbenie v mieste postihnutia a červenú až fialovú vyrážku alebo hrudkovité útvary.

Primárny mediastinálny lymfóm B-pôvodu (PMBCL) sa vyskytuje najmä v oblasti hrudníka. Tlak lymfómu na štruktúry v hrudníku preto spôsobuje špecifické príznaky:

- kašeľ
- bolesť alebo bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť
- chraptot
- opuch krku a tváre
- závraty
- bolesti hlavy, ktoré sú horšie pri predklone
- viditeľnejšie žily na hrudi

Niektoré z týchto príznakov môžu byť spôsobené tým, že lymfóm tlačí na hornú dutú žilu a blokuje prietok krvi [18].

B symptómy (celkové nešpecifické symptómy) napr. silné nočné potenie, inak nevysvetliteľná horúčka > 38 °C alebo strata viac ako 10 % telesnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov, sa vyskytujú približne u 1/3 pacientov. Niektorí jedinci môžu pociťovať symptómy a abnormality, ktoré zjavne nie sú anatomicky alebo fyzicky spojené s lymfómom. V týchto prípadoch hovoríme o paraneoplastických prejavoch alebo syndrómoch [1, 18, 21].

OZ LyL uvádza, že okrem štandardných A a B príznakov ochorenia sa v niektorých prípadoch môže objaviť aj nešpecifická bolesť (bolesti chrbta/brucha), ktorá je zväčša nesprávne indikovaná a lymfóm sa odhalí až počas chirurgického zákroku.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 19, 20, 21]

V diferenciálnej diagnostike je potrebné hlavne odlíšenie infekčnej etiológie a pri klinických prejavoch postihnutia orgánov je potrebné vylúčiť iné možné príčiny a ochorenia. Základom diagnostiky DLBCL 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. V prípade PMBCL sa vykoná tzv. mediastinoskopia (invazívna endoskopická metóda, ktorá sa využíva k odberu zmenených uzlín a pri diagnostike).

U pacienta s novo diagnostikovaným 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)
- vyšetrenie krvnej skupiny

Fakultatívne vyšetrenia u pacienta s novo diagnostikovaným DLBCL:

- CT, MRI mozgu (primárny lymfóm CNS, infiltrácia CNS)
- diagnostická lumbálna punkcia (primárny lymfóm CNS, podozrenie na infiltráciu CNS)
- vyšetrenie očného pozadia (primárny lymfóm CNS, podozrenie na infiltráciu CNS)
- gastrofibroskopia (GFS) pri podozrení na postihnutie Waldeyerovho prstenca alebo pri podozrení na postihnutie žalúdka
- RTG event. gamagrafia skeletu pri podozrení na postihnutie skeletu

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

Podľa klinického odborníka ochorenie môžu diagnostikovať lekári z viacerých odborov (podľa prezentácie ochorenia), najčastejšie však hematológovia alebo onkológovia. Následne sa, v prípade dostupnosti lymfatickej uzliny, vykoná histologické vyšetrenie.

OZ LyL uviedlo, že najčastejšie ide o praktického lekára, ktorý pacienta odošle podľa druhu príznakov ku špecialistovi, ktorý ho následne podľa výsledkov vyšetrenia referuje k inému. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta 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. Dodáva, že 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. Pacient chodí každé 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

1. línia liečby

Liečba novo diagnostikovaného DLBCL [19, 22]

Po stanovení diagnózy DLBCL pacient podstupuje liečbu v 1. línii. Stratégia a intenzita liečby závisí od rozsahu ochorenia, veku, komorbidít a rizikovej skupiny pacienta. Cieľom terapie je navodenie úplnej remisie ochorenia. Štandardom v 1. línii liečby DLBCL je kombinovaný chemoimunoterapeutický režim R-CHOP (rituximab s cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom) alebo R-ACVBP (rituximab s doxorubicínom, vindezínom, cyklofosfamidom, bleomycínom a prednizolónom). Následne môže byť u niektorých pacientov indikovaná aj rádioterapia v oblasti iniciálnej masy.

U stredne vysoko a vysoko rizikových pacientov (aa-IPI skóre = 2/3, vek < 61 r.) sa odporúča podstúpiť chemoterapiu (napr. imunochemoterapiu režimom R-CHOP) a následne vysoko dávkovú chemoterapiu a autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

Liečba novo diagnostikovaného PMBCL

Štandardom v 1. línii liečby novo diagnostikovaného PMBCL je rovnako ako pri novo diagnostikovanom DLBCL chemoimunoterapeutický režim R-CHOP alebo DA-EPOCH-R (etopozid v upravenej dávke, prednizón, vinkristín, cyklofosfamid a doxorubicín s rituximabom) [3, 23]. Ďalšou možnosťou je režim V/MACOP-B (etopozid alebo metotrexát, doxorubicín, cyklofosfamid, vinkristín a prednizolón s bleomycínom) alebo R- V/MACOP-B (rituximab s V/MACOP-B) [3].

Konsolidačná rádioterapia v mediastinálnej oblasti sa odporúča u pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu režimami R-CHOP a R-V/MACOP-B [3]. NCCN odporúča konsolidačnú rádioterapiu po 6 cykloch liečby kombináciou R-CHOP; po 4 cykloch liečby režimom R-CHOP odporúča 3 cykly konsolidačnej terapie režimom ICE (ifosfamid, karbplatina, a etopozid) ± rituximab [23].

2. línia liečby

Liečba R/R PMBCL a R/R DLBCL

Stratégia záchranej liečby pacientov s R/R PMBCL je rovnaká ako v prípade R/R DLBCL [3, 23]. Pacienti s R/R DLBCL, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek majú na výber viaceré režimy v 2. línii liečby s transplantáciou kmeňových buniek, pacienti nevhodní na transplantáciu majú taktiež k dispozícii niekoľko liečebných režimov v 2. línii liečby, paliatívnu rádioterapiu, najlepšiu podpornú liečbu alebo možnosť zapojiť sa do klinických skúšaní. Prehľad stratégií v 2. línii liečby DLBCL podľa najnovších NCCN (Národná komplexná sieť proti rakovine) odporúčaní je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 4) [23].

Tabuľka 4: Terapeutické možnosti v 2. línii liečby R/R DLBCL podľa NCCN

2. lúnia liečby			
pacienti schopní podstúpiť transplantáciu		pacienti nevhodní na transplantáciu	
transplantácia vo vybraných prípadoch pre dosiahnutie celkovej/ čiastočnej odpovede			
DHA-P ± R	dexametazón	GemOx ± R	gemcitabín
	cytarabín		oxaliplatina
	cisplatina/karblatina/ oxaliplatina		± rituximab
GDP ± R	± rituximab	Pola ± B ± R	polatuzumab vedotín
	gemcitabín		± bendamustín
	dexametazón		± rituximab
ICE ± R	cisplatina/karbplatina	tafazitamab + lenalomid	
	± rituximab	CEOP ± R	cyklofosamid
	ifosfamid		etopozid
karbplatina	vinkristín		
etopozid	prednizón		
ESHAP ± R	± rituximab	DA-EPOCH ± R	± rituximab
	etopozid		etopozid v upravenej dávke
	metylprednizolón		prednizón
	cytarabín		vinkristín cyklofosamid
GemOx ± R	cisplatina	DHA-P ± R	doxorubicín
	± rituximab		± rituximab
	gemcitabín		dexametazón
oxaliplatina	cytarabín		
MINE ± R	± rituximab	gemcitabín, vinorelbín ± rituximab	
	mesna	rituximab	
	ifosfamid	liečebné režimy v klinických štúdiách	
	mitoxantrón	paliatívna rádioterapia	
	etopozid	najlepšia podporná liečba	
	± rituximab		

Zdroj: [23]

Pacienti s R/R DLBCL, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek majú na výber viaceré režimy v 2. línii liečby a po odpovedi na liečbu sa odporúča autológna transplantácia kmeňových buniek (ASCT, autologous stem cell transplantation) v kombinácii s vysoko dávkovou chemoterapiou. V prípade pacientov, ktorí relabovali po liečbe autológnou transplantáciou sa odporúča zvažiť možnosť alogénnej transplantácie.

Pacienti nevhodní na transplantáciu majú podľa ESMO odporúčaní v 2. línii liečby možnosť niekoľkých liečebných režimov na báze platiny alebo gemcitabínu. Do úvahy pripadá aj možnosť zapojiť sa do klinických skúšaní. Prehľad stratégií v 2. línii liečby DLBCL podľa ESMO odporúčaní je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Terapeutické možnosti v 2. línii liečby R/R DLBCL podľa ESMO

2. lúnia liečby			
pacienti vhodní na transplantáciu		pacienti nevhodní na transplantáciu	
DHA-P ± R	dexametazón	DHA-P ± R	dexametazón
	cytarabín		cytarabín
	cisplatina		cisplatina
	± rituximab		± rituximab
ICE ± R	ifosfamid	ICE ± R	ifosfamid
	karbplatina		karbplatina
	etopozid		etopozid
	± rituximab		± rituximab
GDP ± R	gemcitabín	GDP ± R	gemcitabín
	dexametazón		dexametazón
	cisplatina/karbplatina		cisplatina/karbplatina
	± rituximab		± rituximab
chemosenzitivní pacienti		lieky v klinickom skúšaní	
vysoko dávková chemoterapia s autológou transplantáciou kmeňových buniek			
relabujúci pacienti po vysoko dávkovej chemoterapii v kombinácii s autológou transplantáciou kmeňových buniek			
alogénna transplantácia kmeňových buniek			

Zdroj: [19]

Najčastejšie využívanou vysoko dávkovou chemoterapiou je podľa ESMO režim BEAM (karmustín, etopozid, cytarabín a melfalán) [19].

3. lúnia liečby

Liečba R/R PMBCL a R/R DLBCL

V prípade zlyhania 2 a viacerých systémových terapií NCCN odporúča anti-CD19 CAR-T terapiu (ak ešte nebola podaná), alternatívnu systémovú terapiu pre R/R ochorenie (Tabuľka 4), ktorá nebola v predchádzajúcich lúniach použitá (v prípade celkovej alebo čiastočnej odpovede je potrebné pristúpiť k alogénnej transplantácii hematopoetických buniek s možnosťou kombinácie s rádioterapiou), paliatívnu rádioterapiu alebo zváženie možnosti participovania v klinických štúdiách [23].

Pri 2 a viacerých relapsoch ESMO odporúča rovnaké možnosti ako NCCN, nakoľko ale sú najnovšie odporúčania z roku 2015, ešte nezahŕňajú CAR-T terapiu [19].

Odporúčania Českej hematologickej spoločnosti

ČHS odporúča u pacientov mladších ako 65 rokov aj prípadne záchranný režim Pola-BR (polatuzumab vedotín, bendamustín, rituximab) alebo iné režimy na báze gemcitabínu [24]. Odporúčaná liečba relapsov podľa ČHS je sumarizovaná v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Liečba relapsov DLBCL podľa odporúčaní ČHS

Pacienti s relapsom DLBCL schopní podstúpiť vysoko dávkovú 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 vysoko dávková chemoterapia (BEAM) + autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek
Pri dosiahnutí stabilného ochorenia/progresii ochorenia	- po zlyhaní 2 a viacerých línii liečby: zváženie CAR-T terapie - Pola-BR alebo iná liečba 3. línie režimom s neskríženou rezistenciou, pri dosiahnutí aspoň čiastočnej remisie možnosť zvážiť vysoko dávkovú chemoterapiu + autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek
Pacienti s relapsom DLBCL neschopní podstúpiť vysoko dávkovú 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 línii 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 	

Zdroj: [24]

Ďalšie medzinárodné odporúčania

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 krvi a drene (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation), Spoločnou akreditačnou komisiou ISCT a EBMT (JACIE) a Európskou hematologickou spoločnosťou (EHA) [25].

Stav pacientovho ochorenia je potrebné dôsledne vyhodnotiť, keďže celý proces (vrátane indikácie pacienta, schvaľovania úhrady, komunikácie s DR, výroba suspenzie) môže trvať až tri mesiace. Selekcia pacientov je nutná aj z dôvodu rizika závažných nežiaducich účinkov liečby. Indikovaný pacient má mať výkonnostný stav podľa ECOG¹¹ v rozmedzí 0 – 2, má byť bez ťažkého poškodenia funkcie srdca, pľúc, pečene alebo obličiek, bez aktívnej nekontrolovanej infekcie [25, 26, 34].

Klinická prax na Slovensku

Podľa klinického odborníka sa v prípade relabujúceho/refraktérneho ochorenia pacientom môže podávať záchranná terapia napr. režim R-ICE alebo vysokodávková chemoterapia s následnou autológnu transplantáciou kmeňových buniek, pixantrón, liečebný režim Pola-BR (v SR nedostupný). V prípade nutnosti podania následnej liečby je voľbou chemoterapia, ktorá dovtedy nebola podaná (R ± ICE, R ± DHAP, R ± GDP).

OZ LyL uvádza, že v mnohých prípadoch je pacientovi špecialistom odporúčaný voľnopredajný liek na zmiernenie nežiaducich účinkov, či podporu imunity.

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)

Axikabtagén ciloleucel (axi-cel)

Liek Yescarta je suspenzia chimérny antigénový receptor (CAR) exprimujúcich lymfocytov, ktoré boli pripravené z vlastných buniek pacienta *ex vivo*. CAR receptor obsahuje doménu, ktorá vyvážuje CD19 antigén – proteín, nachádzajúci sa priamo na povrchu B-lymfocytov a v lymfómoch s pôvodom z B-lymfocytov [1]. Rozpoznanie a väzba anti-CD19 CAR-T (skrátene CAR-T) lymfocytov na rakovinové bunky spôsobí aktiváciu a proliferáciu CAR-T buniek a elimináciu nádorových buniek za uvoľnenia veľkého množstva cytokínov (interleukíny a iné faktory). Práve interleukín-6 (IL-6) je rozhodujúcim mediátorom syndrómu uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) [27], ktorý sa po podaní preparátu vyskytuje u viac ako 90 % pacientov. Neliečený CRS môže mať fatálne následky [28].

Jeden infúzný vak špecificky pripravený pre konkrétneho pacienta Yescarta obsahuje disperziu anti-CD19 CAR-T buniek na cieľovú dávku 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek/kg telesnej hmotnosti (rozsah: 1×10^6 – 2×10^6 buniek/kg), s maximom 2×10^8 anti-CD19 CAR-T buniek v približne 68 ml [1, 29].

Lymfodeplečná terapia (cyklofosamid + fludarabín) [29]

Režim lymfodeplečnej chemoterapie zložený z intravenózne podávaného cyklofosamidu 500 mg/m^2 a intravenózne podávaného fludarabínu 30 mg/m^2 sa musí podať pred infúziou lieku Yescarta. Odporúčané dni sú 5., 4. a 3. deň pred infúziou lieku Yescarta.

Predchádzajúca medikácia [29, 30]

Odporúča sa podať paracetamol [31] $500 - 1000 \text{ mg}$ perorálne a difenhydramín [32] $12,5 - 25 \text{ mg}$ intravenózne alebo perorálne (alebo ekvivalent) približne 1 hodinu pred infúziou lieku Yescarta na minimalizáciu novej akútnej alergickej reakcie. Profylaktické používanie systémových kortikosteroidov sa neodporúča, pretože môžu interferovať s aktivitou lieku Yescarta.

Prípava pacienta na liečbu [1, 29, 33, 34]

Liek Yescarta musí podávať v kvalifikovanom liečebnom centre lekár so skúsenosťami v liečbe hematologických malignít, ktorý je vyškolený v podávaní lieku a v liečbe pacientov liečených liekom Yescarta [29].

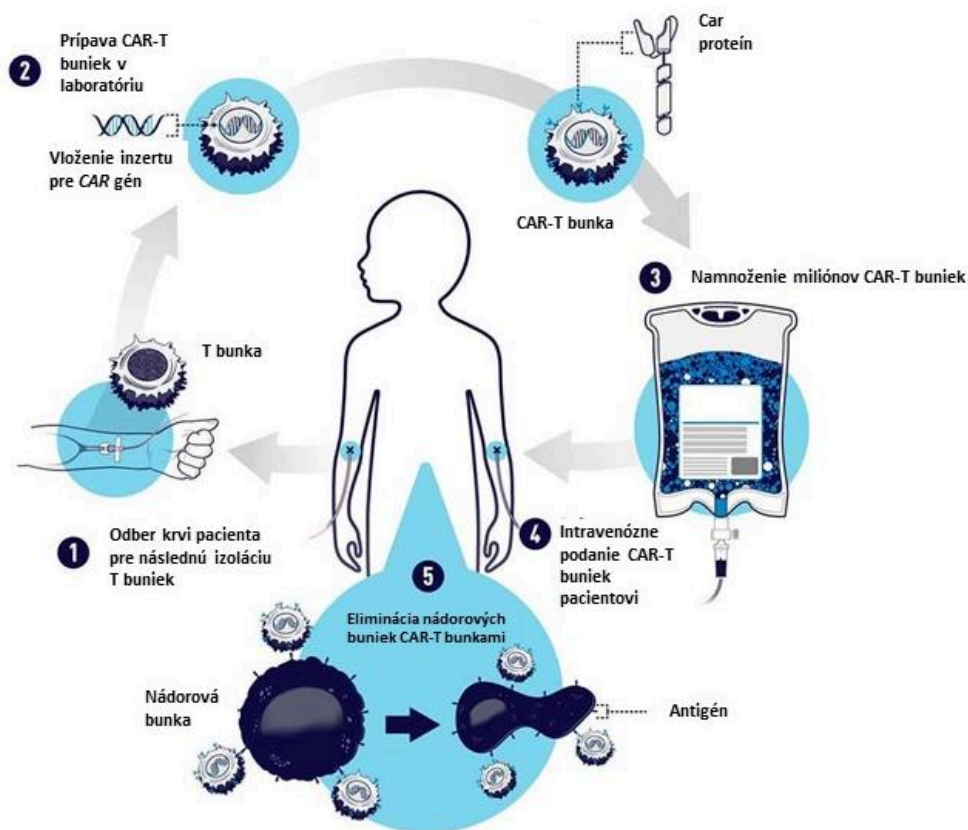
V rámci odpovede na žiadosť o informácie DR opísal predpokladaný proces indikácie pacienta na liečbu a jej schválenie. Lekár, špecialista na hematologické malignity, na základe medicínskych kritérií zhodnotí vhodnosť pacienta na liečbu axi-celom a v súlade s indikačným obmedzením požiada zdravotnú poisťovňu o schválenie liečby. Po odsúhlasení liečby predloží poskytovateľ zdravotnej starostlivosti (certifikované pracovisko, s ktorým bude uzatvorená tzv. *Rámcová zmluva o dodávke produktov autológnej bunkovej terapie*) objednávku na autológy

produkt prostredníctvom webového sídla DR (služba Kite Konnect), čím sa začne proces prípravy pacientovi vlastných CAR-T buniek. Objednávka musí obsahovať formulár súhlasu pacienta so spracovaním osobných údajov, ktorý vyplní pacient, alebo jeho splnomocnený zástupca [1 (odpoveď DR na žiadosť o informácie)].

Samotná príprava 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. Pre potreby európskeho trhu sa liek Yescarta pripravuje vo firme Kite Pharma v Holandsku [1]. V príslušnom laboratóriu sa bunky rozmrazia a geneticky upravujú pomocou transdukcie vírusovým vektorom, zväčša lenti- alebo retrovírusom [35]. 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. Niekoľko dní pred infúziou axi-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 ($< 0,1 \times 10^9/l$) [34].

Proces od odberu buniek po ich modifikáciu a podanie pacientovi trvá v priemere 4 - 6 týždňov. Proces schvaľovania liečby, ktorý príprave predchádza je dlhý približne 4 týždne. Na zabránenie signifikantnej progresii ochorenia počas prípravy vlastných CAR-T buniek sa môže pacientovi podať tzv. premostovacia liečba, ktorá je zvolená na individuálnej báze (v závislosti od ochorenia, predchádzajúcej liečby a stavu pacienta). V prípade stabilného ochorenia je možné premostovacia liečbu vynechať. Niektorí pacienti s refraktérnym a rýchlo progredujúcim ochorením sú z dôvodu dlhej prípravy lieku nevhodní na liečbu [33].

Obrázok 2: Schéma prípravy CAR-T terapie



Zdroj: [36]

Manažment nežiaducich účinkov [37]

Pred podaním infúzie lieku Yescarta je nutné mať k dispozícii aspoň 1 dávku liečiva tocilizumab na použitie v prípade výskytu CRS. Odporúčané dávkovanie v liečbe CRS podávané intravenóznymi infúziami v trvaní 60 minút je 8 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 30 kg. Tocilizumab môže byť podávaný samostatne alebo v kombinácii s kortikosteroidmi. Ak nenastane klinické zlepšenie v prejavoch a príznakoch CRS

po prvej dávke, môžu byť podané až 3 dodatočné dávky tocilizumabu. Interval medzi dávkami nasledujúcimi po sebe nemá byť kratší ako 8 hodín. U pacientov s CRS sa neodporúčajú infúzie s jednotlivými dávkami prevyšujúcimi 800 mg.

Komparátory (B0001)

DR ako komparátor pre liečbu axi-celom uvádza zmiešaný komparátor (blended comparator), ktorý je kombináciou režimov najlepšej podpornej liečby (BSC, best supportive care) v 3. línii, ktoré sa podľa klinickej praxe využívajú vo Veľkej Británii (Tabuľka 7) za predpokladu rovnakej účinnosti [38 (NICE, str. 425)] a teda za rovnakého zastúpenia (25 %) [1]. Agentúra NICE použitie zmiešaného komparátora akceptovala nakoľko v 3. línii liečby nie je nastavená štandardná liečba a takto určený komparátor považuje za reprezentatívny [38 (NICE, str. 425, 430)].

Tabuľka 7: Kombinované chemoterapeutické režimy

Liečebný režim					
GEM					
liečivo	gemcitabín (GE)	metylprednizón (M)			
dávka	1 000 mg/m ²	1 000 mg/deň			
počet/cyklus	3	5			
GEM-P					
liečivo	gemcitabín (GE)	metylprednizón (M)	cisplatina (P)		
dávka	1 000 mg/m ²	1 000 mg/deň	100 mg/m ²		
počet dní/cyklus	3	5	1		
RGCVF					
liečivo	rituximab (R)	gemcitabín (GE)	cyklofosfamid (C)	vinkristín (Vk)	prednizón (Pr)
dávka	375mg/m ²	1 000 mg/m ²	750 mg/m ²	1,4 mg/m ²	100 mg/deň
počet dní/cyklus	1	2	1	1	5
RVP					
liečivo	rituximab (R)	vinblastín (Vb)	prednizón (Pr)		
dávka	375mg/m ²	6 mg/m ²	100 mg/deň		
počet dní/cyklus	1	2	1		

Zdroj: [1]

- **Gemcitabín (GE)** – je zaradený do ZKL (Zoznam kategorizovaných liekov) [39] a hrađený v ambulantnej starostlivosti. V SPC nemá indikáciu pre lymfómy [40]. Predpokladáme jeho štandardné používanie v klinickej praxi aj v hodnotenej indikácii.
- **Metylprednizolón (M)** – je zaradený do ZKL [39] a plne hrađený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia; v SPC má indikáciu na liečbu lymfómov u dospelých [41].
- **Cisplatina (P)** – liek nie je zaradený do ZKL [39], je dostupný na mimoriadny dovoz a hrađený nad rámec kategorizácie vo VŠZP [42] a ZP Dôvera [43].
- **Rituximab (R)** – je zaradený do ZKL [39], plne hrađený v ústavnej starostlivosti; v SPC má indikáciu pre non-Hodgkinove lymfómy [44].
- **Cyklofosfamid (C)** – je zaradený do ZKL [39] a hrađený v ústavnej starostlivosti s čiastočným doplatkom pacienta s indikáciou pre non-Hodgkinove lymfómy [45].
- **Vinkristín (Vk)** – nie je zaradený do ZKL [39], je dostupný na mimoriadny dovoz; v SPC má indikáciu na liečbu malígných non-Hodgkinových lymfómov, je štandardne hrađený [46].
- **Prednizón (Pr)** – je zaradený do ZKL [39] a hrađený v ambulantnej starostlivosti s čiastočným doplatkom pacienta s indikáciou v SPC ako doplnková terapia pre liečbu lymfómov [47].
- **Vinblastín (Vb)** – nie je zaradený do ZKL [39] s dostupnosťou na mimoriadny dovoz [48].

Komparátory podľa NIHO

Podľa zahraničných odporúčaní je v tretej a vyšších líniiach liečby refraktérneho alebo relabujúceho DLBCL alebo PMBCL vhodné využiť liečebný režim, ktorý nebol v predchádzajúcich líniiach použitý [19, 23]. Za komparátory preto

považujeme liečebné režimy DHAP ± R, ICE ± R a GDP ± R bližšie približené v stati 3.1.3 v časti Cesta pacienta s predmetným ochorením (Tabuľka 5).

Podľa klinického odborníka sa v predmetnej indikácii štandardne využíva terapia, ktorá ešte nebola podaná v predchádzajúcich líniách liečby (R ± ICE alebo R ± DHAP alebo R ± GDP).

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [28, 29]

Liek Yescarta musí podávať v kvalifikovanom liečebnom centre lekár so skúsenosťami v liečbe hematologických malignít, ktorý je vyškolený v podávaní lieku a v liečbe pacientov liečených liekom Yescarta. Liek Yescarta je určený výhradne na autológne použitie a nesmie sa podávať iným pacientom. Pred podaním infúzie sa musí totožnosť pacienta zhodovať s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na infúznom vaku a kazete pre liek Yescarta.

Liek sa podáva formou intravenózne infúzie. Infúzny vak so zmrazenou bunkovou suspenziou sa transportuje a uskladňuje v kovových kazetách. Liek nesmie byť ožiarený. Pre rozmrazenie je nutné vak s bunkovou suspenziou z kovovej kazety vybrať a rozmraziť vo vodnom kúpeli alebo metódou suchého rozmrazovania pri teplote 37 °C do neprítomnosti viditeľného ľadu. Následne je potrebné bunkovú suspenziu jemne premiešať pre rozptýlenie bunkových zhlukov. Po rozmrazení je liek Yescarta stabilný pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) až 3 hodiny, no musí byť podaný bezprostredne po dokončení rozmrazovacieho procesu (do 30 minút). Intravenózna hadička nesmie obsahovať leukodeplečný filter. Zdravotníci manipulujúci s liekom musia dodržiavať hygienické opatrenia, aby sa zabránilo nožnej infekcii (nutné použiť rukavice a ochranné okuliare).

Pred podaním infúzie musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade CRS, ako aj núdzové vybavenie. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu (inhibítora receptora pre IL-6).

Počas prvých 10 dní po infúzii musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach. Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára. Pacienti musia byť poučení, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného klinického zariadenia (vzdialenosť maximálne 2 hodiny cesty) najmenej 4 týždne po podaní infúzie.

Podľa klinického odborníka by liečbu mal indikovať hematológ alebo onkológ a podávať personál trénovaný na liečbu hematologických ochorení a ich komplikácií v hematologických centrách, ktoré realizujú transplantáciu kmeňových buniek. Zároveň uvádza, že CAR-T sa môže podávať na Transplantačnej jednotke Oddelenia onkohematológie I., Kliniky onkohematológie LFUK a NOÚ.

Podľa OZ LyL môže byť cestovanie za liečbou mimo svojho regiónu pre pacientov bariérou.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [29]

Liek Yescarta (axikabtagén ciloleucel) bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou (EMA) pod číslom EMEA/H/C/004480 dňa 23.8.2018.

Je indikovaný na liečbu na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Yescarta má EMA orphan dezignáciu pre DLBCL od 16.12.2014 [49] a pre PMBCL od 9.10.2015 [50].

Ďalej je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po troch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Rovnako má Yescarta pre túto indikáciu orphan dezignáciu, ktorá bola udelená EMA 11.11.2015. Táto indikácia nie je predmetom hodnotenia.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001)

Hradená liečba môže byť indikovaná dospelým pacientom s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) alebo s primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých línách systémovej liečby, kde nie je dostupná iná efektívnejšia liečba.

Hradená liečba sa môže podávať iba v kvalifikovanom pracovisku.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [1]

Držiteľom registrácie navrhovaná úradne určená cena za balenie dis inf 1x68 ml (vak etylévinylacetátový) obsahujúce 2×10^6 pacientovi vlastných CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek na kg telesnej hmotnosti (alebo maximálne 2×10^8 pacientovi vlastných CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek v prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou) je 289 064,05 eur. DR žiada o úhradu vo výške 323 697,04 eur. Cena zahŕňa úradne určenú cenu (289 064,05 eur), maržu distribútora a 10 % daň z pridanej hodnoty. Uvedená cena nezahŕňa maržu verejnej lekárne nakoľko je liek podávaný výlučne v ústavnej starostlivosti.

Úhrada lieku v iných európskych štátoch:

- *Anglicko*

V Anglicku nie je liek Yescarta štandardne hradený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia. V januári 2019 NICE vydal pozitívne odporúčanie pre zaradenie do Cancer Drug Fund s požiadavkou na zber ďalších klinických dát s predbežným ukončením vo februári 2022, následne NICE plánoval aktualizovať svoje odporúčanie [51].

Na základe nových dát od pacientov, ktorí dostali axi-cel v klinickej štúdii alebo v rámci Cancer Drug Funds, NICE vydal vo februári 2023 odporúčanie pre rutinné hradenie lieku Yescarta zo zdrojov verejného zdravotného poistenia v prípade poskytnutia neverejnej zľavy [52].

- *Česko*

Liek Yescarta je v Českej republike hradený v rámci ústavnej starostlivosti bez doplatku pacienta. Maximálna cena lieku bola stanovená na 8 298 279,00 Kč [53]. Ďalšie zľavy sú predmetom jednaní DR so zdravotnými poisťovňami.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

Podľa DR Yescarta prináša prelomové prínosy a vyzdvihuje kuratívny efekt u časti pacientov, ktorí už nemali dostupnú žiadnu klinicky účinnú terapeutickú alternatívu a bola by im odporúčaná paliatívna liečba a u ktorých by medián celkového prežívania bez liečby neprekročil 8 mesiacov. DR predpokladá prínos najmä na základe prínosu jednoramennej klinickej štúdie ZUMA-1 v ukazovateľoch morbidít, mortality ORR (celková odpoveď pacienta, vyjadrená ako percentuálne zastúpenie pacientov, ktorý dosiahli celkovú odpoveď – CR alebo čiastočnú odpoveď – PR), DOR (trvanie odpovede), PFS (prežívanie bez progresie), OS (celkové prežívanie) a bezpečnosti a na základe výsledkov sledovania pacientov v reálnej klinickej praxi.

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 s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba axi-celom preukázala v 3. línii liečby pacientov s R/R DLBCL alebo PMBCL významné klinické prínosy v ukazovateľoch OS a PFS, ktoré boli pozorované v jednoramennej klinickej štúdií ZUMA-1. Po mediánovom sledovaní 63,1 mesiacov bol mOS dosiahnutý pri 25,8 mesiacoch. PFS bolo hodnotené po 27,1-mesačnom mediánovom sledovaní – pacienti dosiahli mPFS 5,9 mesiacov.

DR na dôkaz účinnosti axi-celu voči komparátoru predložil nepriame porovnanie 2-ročných dát OS zo ZUMA -1 a retrospektívnej multikohortovej štúdie informujúcej o účinnosti komparátora - SCHOLAR-1. **Liečba axi-celom preukázala voči komparátoru BSC štatisticky významný a klinicky relevantný prínos.** V nepriamom porovnaní autori zvolili 2 štatistické prístupy z hľadiska úpravy populácie:

- Pacienti liečení axi-celom dosiahli lepšie výsledky mortality (mOS) voči pacientom, ktorým bola podaná BSC (31,0 vs. 5,4 mesiacov; HR pre OS 0,27 95 % CI (0,00 - 0,38) v populácii *Common support set*.
- Štandardizovanou analýzou nebol pre pacientov liečených axi-celom dosiahnutý mOS. Pacienti liečení komparátorom dosiahli mOS 4,1 mesiacov; HR pre OS 0,27 95 % CI (0,20 - 0,38; $p < 0,0001$).

Nepriame porovnanie s novšími výsledkami ZUMA-1 DR ani po výzve na opravu č. 1 neposkytol s odôvodnením, že nie je dostupné.

Ukazovateľ PFS nebol súčasťou nepriameho porovnania predloženého DR, nakoľko PFS nebol v SCHOLAR-1 hodnotený.

Výsledky nepriameho porovnania nevstupujú do modelu nákladovej efektívnosti. Prínos BSC v OS je modelovaný samostatne na základe SCHOLAR-1 dát po vylúčení niektorých skupín pacientov.

Nežiaduce účinky boli hodnotené iba v klinickej štúdií ZUMA-1, v ktorej bol pacientom podaný axi-cel. Aspoň jeden nežiaduci účinok sa vyskytol u každého pacienta. Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami boli neutropénia, anémia a trombocytopenia. Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) bol zaznamenaný u 93 % pacientov. Z dôvodu nežiaducich účinkov zomreli 3 pacienti (2 na komplikácie spojené s CRS po podaní axi-celu a 1 pacient následkom pľúcnej embólie, ktorá nesúvisela s podaním axi-celu) z celkového počtu 101 pacientov, ktorým bol podaný axi-cel.

Komparatívna bezpečnosť axi-celu nebola hodnotená, nakoľko ukazovatele bezpečnosti neboli súčasťou nepriameho porovnania predloženého DR. Kvalita života pacientov bola rovnako meraná iba v štúdiu ZUMA-1. Na začiatku liečby mala tendenciu klesať práve z dôvodu nežiaducich účinkov, postupom času sa ale zvyšovala.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidita

PFS (z angl. progression free survival) je prežívanie pacientov bez progresie definované ako čas od randomizácie po rádiografickú progresiu alebo smrť, podľa toho, čo nastane skôr. PFS bol hodnotený lokálnymi skúšajúcimi podľa aktualizovaných kritérií pre hodnotenie odpovede malígnych lymfómov na liečbu podľa IWG (medzinárodná pracovná skupina, z angl. The International Working Group) [54, 55].

Kvalita života

Kvalita života meraná cez EQ-5D-5L dotazník.

EQ-5D-5L je dotazník kvality života vytvorený EuroQoL skupinou za účelom hodnotenia celkového zdravotného stavu pacienta. Pacient hodnotí 5 dimenzií zdravia (mobilita, starostlivosť o samého seba, bežné aktivity, bolesti/nepohodlie a úzkosť/depresia), pričom každá z nich je rozdelená do 5 úrovní závažnosti (žiadne, mierne, menej vážne, vážne, extrémne problémy).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s relabujúcim/refraktárnym DLBCL a PMBCL po 2 a viacerých systémových terapiách, ktorým bol podaný axi-cel. Nebola identifikovaná žiadna RCT vo fáze 3, ktorá by spĺňala kritériá navrhovaného indikačného obmedzenia v predmetnom hodnotení. DR bola identifikovaná jednoramenná klinická štúdia fázy 1 a 2 ZUMA-1 [56], ktorá je zároveň registračnou štúdiou axi-celu (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT číslo	Akronym	Intervencia	počet pacientov	Ukončenie	Poznámka
NCT01958021	ZUMA-1	axi-cel*	7	júl 2023	populácia pacientov z fázy 1
			111		populácia pacientov z fázy 2 (ITT**)
			101		populácia pacientov z fázy 2, ktorým bol podaný axi-cel (mITT***)

*axikabtagén ciloleucel; **ITT – úmysel liečiť (z angl. intention to treat); ***mITT – modifikovaná analýza pacientov, ktorých bol úmysel liečiť Zdroj: [1]

Popis klinickej štúdie ZUMA-1

Základná charakteristika

Klinická štúdia ZUMA-1 je multicentrická jednoramenná štúdia fázy 1 a 2, v ktorej bola pacientom s NHL podaná infúzia axi-celu v cieľovej dávke 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg. Celkovo vo fáze 2 klinického skúšania dostalo axi-cel 77 pacientov v kohorte 1 (pacienti s DLBCL) a 24 pacientov v kohorte 2 (pacienti s PMBCL alebo TFL). Axi-cel sa podával po stabilizačnom chemoterapeutickom režime pozostávajúcom z cyklofosfamidu 500 mg/m^2 i.v. a fludarabínu 30 mg/m^2 i.v. 5., 4. a 3. deň pred infúziou axi-celu. Odporúčalo sa tiež podanie 650 mg paracetamolu perorálne a $12,5 \text{ mg}$ difenhydramínu intravenózne alebo perorálne približne 1 hodinu pred infúziou axi-celu [1].

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Kite, A Gilead Company.

Inklúzne a exklúzne kritériá [56]

Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti (> 18 rokov) s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL, PMBCL alebo TFL po minimálne 2 systematických líniách liečby, ktorých celkový zdravotný stav je na ECOG škále charakterizovaný skóre 0 alebo 1.

Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí v predchádzajúcich líniách liečby podstúpili ASCT alebo CAR-T terapiu, prípadne inú terapiu založenú na genetickej modifikácii T buniek; pacienti s prítomnou akútnou alebo chronickou hepatitídou B a C, HIV infekciou alebo nekontrolovanými infekciami rôzneho pôvodu, poruchami CNS a históriou nádorového ochorenia okrem nemelanómových nádorov kože alebo nádorov *in situ* (do menej ako 3 rokov od predpokladaného zaradenia do štúdie).

Opis populácie [67]

Celkovo bolo do štúdie ZUMA-1 zapojených 111 pacientov (81 s DLBCL, 30 s PMBCL alebo TFL). Liečbu axi-celom dostalo 101 pacientov, 67 % z nich boli muži. 77 pacientov malo diagnózu DLBCL, 8 pacientov PMBCL a 16 pacientov TFL. Medián veku pacientov bol 58 rokov (23 – 76 rokov) a všetci mali ECOG skóre 0 (42 %) alebo 1 (58 %).

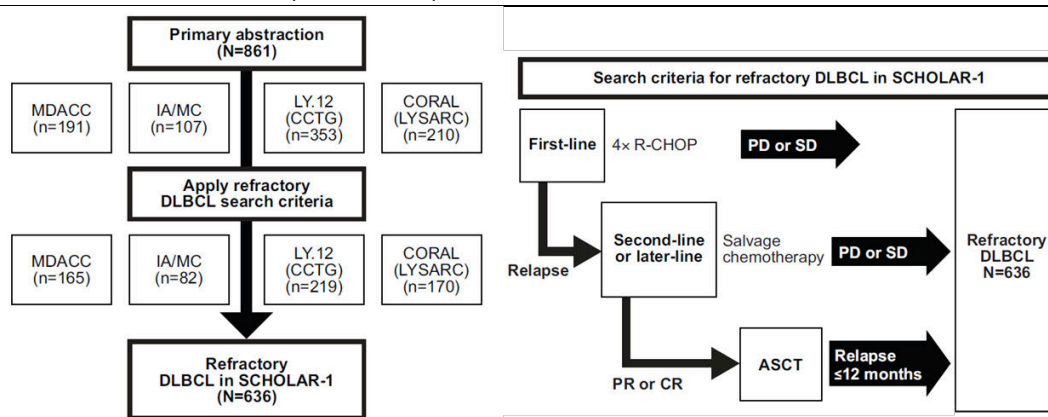
Nepriame porovnanie so SCHOLAR-1

SCHOLAR-1

DR v žiadosti dokazuje účinnosť lieku Yescarta pomocou porovnania s multikohortovou retrospektívnou štúdiou SCHOLAR-1, ktorá spája dáta o pacientoch s refraktérnym NHL zapojených do dvoch randomizovaných klinických štúdií fázy 3 (CORAL [59] a LY.12 [60]) alebo sledovaných v dvoch observačných štúdiách (MDACC [57] a IA/MC [58]) [62]. V štúdiu CORAL pacienti dostávali liečebnú kombináciu R-ICE alebo R-DHAP; tí, ktorí na liečbu reagovali následne podstúpili liečbu vysoko dávkovou chemoterapiou s následnou ASCT [59, 61 (Suppl. Table 1)]. V štúdiu LY.12 boli pacienti liečení liečebným režimom GDP alebo DHAP [60, 61 (Suppl. Table 1)]. V oboch observačných štúdiách pacienti dostávali liečbu podľa voľby ošetrojúceho lekára [61 (Suppl. Table 1)].

Na základe kritérií pre identifikáciu refraktérneho/relabujúceho DLBCL bolo do analýzy SCHOLAR-1 zaradených celkovo 636 pacientov (Obrázok 3), z toho 64 % tvorili muži. Medián veku pacientov bol 55 rokov (19 – 81 rokov) a ECOG status 0 alebo 1 malo 73 % pacientov. Ostatní mali buď neznámy ECOG status (13 %), alebo stupňa 2– 4 (14 %) [62]. SCHOLAR-1 bola sponzorovaná spoločnosťou Kite, A Gilead Company.

Obrázok 3: Abstrakčné kritériá pre zaradenie pacientov do SCHOLAR-1



MDACC, IA/MC, LY.12, CORAL – klinické/observačné štúdie; ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek, DLBCL – difúzny veľkobunkový B-lymfóm; PD – progredujúce ochorenie; R-CHOP – liečebný režim rituximab + cyklofosamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón; SD – stabilné ochorenie.

Refraktérny status ochorenia bol definovaný ako progresia po akejkoľvek línií liečby, stabilné ochorenie ako najlepšia odpoveď na liečbu ≥ 4 cyklov terapie v prvej línií a 2 cyklov terapie v 2. a vyššej línií alebo relaps po ASCT do 12 mesiacov.

Zdroj: [62]

Nepriame porovnanie

V analýze sú použité dve rozličné metodiky, analýza s porovnaním tzv. Common support set a štandardizovaná analýza, ktorá zachytáva viac pacientov v nepriamom porovnaní. Nepriame porovnanie bolo založené na 2-ročných dátach zo štúdie ZUMA-1 (medián sledovania 27,1 mesiaca). Nepriamym porovnaním sa metódou *propensity score matching* (PrSM) aproximovali rozdiely medzi základnými charakteristikami pacientov (kovariátmi):

- vek,
- pohlavie,
- typ ochorenia (DLBCL, PMBCL alebo TFL),
- predchádzajúci počet línií chemoterapeutickej liečby pred záchrannou terapiou (1, 2, 3 alebo 4+ línie),
- primárne refraktérne ochorenie (áno alebo nie),
- refraktérne ochorenie po viac ako 2 po sebe nasledujúcich líniách liečby (áno alebo nie),
- relaps ochorenia do 12 mesiacov po ASCT (áno alebo nie),
- post-refraktérna transplantácia kmeňových buniek (SCT; áno alebo nie),

v klinických skúšaní ZUMA-1 a SCHOLAR-1, aby sa zo štúdie SCHOLAR-1 získala populácia, ktorá by bola vhodnou do klinickej štúdie ZUMA-1 [1] a stanovili sa rozdiely v odpovedi na liečbu medzi oboma sledovanými ramenami [61]. Z cieľovej patientskej populácie boli zo SCHOLAR-1 vyradení pacienti s ECOG statusom 2 – 4 a na základe vyššie uvedených kritérií bolo do analyzovaného setu (*Primary set for survival*) celkovo zaradených 424 pacientov zo štúdie SCHOLAR-1 a všetci pacienti, ktorí dostali axi-cel v klinickej štúdiu ZUMA-1 (n = 101) [61, 61 (Suppl., Suppl. Table 2, 3)]. Do cieľovej populácie (*Common support set*) boli zaradení pacienti, ktorých hodnoty jednotlivých *propensity scores* patrili do prekryvu rozsahov týchto skóre z oboch štúdií. Populáciu pacientov pre analýzu rozdielov v celkovom prežívaní tak vo výsledku tvorilo 81 pacientov zo štúdie ZUMA-1 a 331 pacientov zo štúdie SCHOLAR-1 [61 (Suppl., Suppl. Table 3)]. Charakteristika týchto pacientov je uvedená nižšie (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Základná charakteristika pacientov zaradených do populácie *Common support set* pre hodnotenie prežívania

Characteristics	Common support set for survival	
	ZUMA-1 (N = 81)	SCHOLAR-1 (N = 331)
Male sex	54 (67)	225 (68)
Age ≥65 y	19 (23)	51 (15)
≥3 lines of chemotherapy and ASCT*	50 (62)	93 (28)
Ever primary refractory†	23 (28)	125 (38)
Refractory to ≥2 consecutive lines of therapy	43 (53)	165 (50)
SCT any time after refractory disease	14 (17)	125 (38)
Relapse within 12 mo of ASCT	16 (20)	71 (21)
ECOG PS 0-1‡	81 (100)	126/126 (100)§
Disease stage III-IV‡	68 (84)	80/124 (65)§
IPI score ≥3‡	35 (43)	33/119 (28)§

Unless otherwise noted, data are n (%).

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

*Either prior to ZUMA-1 or prior to and including the qualifying line of therapy (ie, the next-to-last treatment a SCHOLAR-1 patient received that was used to determine the most recent refractory status) in SCHOLAR-1.

†Refractory to initial therapy; patients may or may not have been refractory to subsequent therapies.

‡Assessed at baseline for ZUMA-1 and within 3 months of determination of refractory status and prior to salvage therapy in SCHOLAR-1. Disease stage, IPI score, and ECOG PS were not available for all SCHOLAR-1 patients.

§Data are n/N (%).

Zdroj: upravené podľa [61]

Štandardizovaná analýza cieľovej populácie bola vytvorená za účelom zníženia straty pacientov z dôvodu chýbajúcich dát z kovariátov. Podiely pacientov boli štandardizované podľa refraktérnej povahy ochorenia alebo prítomnosti transplantácie kmeňových buniek po ukončení liečby z oboch štúdií. Populácia pacientov v tomto nastavení predstavuje 101 pacientov zo štúdie ZUMA-1 a 497 pacientov zo štúdie SCHOLAR-1 [61, 61 (Suppl.)] Charakteristika pacientov v štandardizovanej analýze je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Ani jedna z vyššie predložených úprav populácií SCHOLAR-1 voči ZUMA-1 neumožňuje najmenej chybou zaťažené nepriame porovnanie týchto dvoch štúdií. ERG (evidence review group) pracovná skupina (NICE) uviedla, že pre najpresnejšie nepriame porovnanie ZUMA-1 a SCHOLAR-1 je nutné upraviť patientske dáta zo SCHOLAR-1 nad rámec úprav, ktoré predložil DR v žiadosti pre NICE. Zahŕnutie iba dát od pacientov s ECOG skóre 0-1 (vylúčenie tých s ECOG skóre 2-4 a neznámym) identifikovala ERG ako krok, ktorý môže poskytnúť lepšie porovnanie so štúdiu

ZUMA-1 [38 (NICE, str. 481-482, 495)], pretože podiel pacientov v SCHOLAR-1 s neznámym ECOG skóre je vysoký (43,5 %) [38 (NICE, str. 411, 521)]. Ďalšou požadovanou úpravou bolo odstránenie dát pacientov s primárne refraktérnym ochorením zo SCHOLAR-1 [51 (kapitola 3.12)], nakoľko do ZUMA-1 boli zaradení iba 2 takíto pacienti [67]. Tabuľka 10 je prevzatá z NICE hodnotenia [38 (NICE, str. 411)]. Je úpravou tabuľky v anglickom podaní DR, aby obsahovala pacientov s chýbajúcimi údajmi (Not assessed).

DR doplnil svoje podanie tak, že upravil model nákladovej efektívnosti a tým adresoval vyššie zmienený nedostatok v súlade s odporúčaním anglického NICE.

Tabuľka 10: Základná charakteristika pacientov v štandardizovanej analýze pre hodnotenie prežívania

Covariate	ZUMA-1 n=101 (%)	SCHOLAR-1 n=497 (%)
ECOG performance status: 0-1	101 (100)	226 (45.5)
2-4	0	55 (11)
Not assessed	0	216 (43.5)
Disease stage: I-II	15 (15)	75 (15)
III-IV	86 (85)	149 (30)
Not assessed	0	273 (55)
Number of previous lines of therapy: 1	2 (2)	100 (20)
2	29 (29)	204 (41)
3	30 (30)	91 (18)
4	28 (28)	11 (2)
5	6 (6)	1 (0)
>5	6 (6)	3 (0)
Not assessed	0	87 (18)
IPI score: 0-1	27 (27)	73 (15)
2	26 (26)	66 (13)
≥3	48 (48)	76 (15)
Not assessed	0	282 (57)
Refractory subgroup: Primary refractory	2 (2)	100 (20)
Refractory to 2 nd line or later	78 (77)	310 (62)
Relapse within 12 months of ASCT	21 (21)	87 (18)

Zdroj: [38 (NICE, str. 412)]

DR sme vyzvali (v rámci Výzvy na opravu č. 1), aby aktualizoval výsledky nepriameho porovnania o novšie výsledky zo ZUMA-1, nakoľko sú dostupné dáta po viac ako 5-ročnom mediánovom sledovaní. DR novšiu verziu neposkytol s odôvodnením, že iná publikácia nie je dostupná a nebola vytvorená. Akceptovanie nepriameho porovnania na základe starších dát je spojené s neistotou.

4.2.3. Výsledky z jednoramennej štúdie ZUMA-1

Nakoľko je klinická štúdia ZUMA-1 jednoramennou klinickou štúdiou fázy 1 a 2, nižšie uvedené výsledky kľúčových ukazovateľov mortality, morbidity boli získané výlučne od pacientov, ktorým bol vo fáze 2 ZUMA-1 podaný axi-cel (n = 101). Táto populácia nezahŕňa všetkých pacientov, ktorých bol úmysel liečiť, pretože z celkového počtu 111 pacientov, 10 nebol axi-cel z rôznych príčin podaný [1, 38 (str. 162)]. V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme DR vyzvali, aby doplnil najnovšie výsledky pre PFS a OS. DR doplnil publikáciu s najnovšími viac ako 5-ročnými výsledkami celkového prežívania. Pre PFS DR uvádza, že spôsob zberu a vyhodnocovania údajov za obdobie dlhšie ako 2 roky nie je konzistentný so spôsobom počas protokolom stanoveného časového obdobia zberu 24 mesiacov v ZUMA-1.

Mortalita (D0001)

Medzi sekundárne ukazovatele hodnotené v jednoramennej klinickej štúdií ZUMA-1 bolo zaradené OS. Medián celkového prežívania (mOS) bol po viac ako 5-ročnom mediáne sledovania 25,8 mesiacov.

Tabuľka 11: Výsledky v ukazovateli mortalita - OS

Dátum zberu dát	11. august 2018	11. august 2020	11. august 2021
Medián dĺžky sledovania [mesiace]	27,1	51,1	63,1
Medián OS (95 % CI) [mesiace]	ND (12,8 - NS)	25,8 (12,8 - NS)	25,8 (12,8 - NS)
Počet udalostí (%)		58 (57)	

ND – nedosiahnutý, NS – nestanoviteľný, CI – konfidenčný interval

Zdroj: pre rok 2018 [1, 63]; pre rok 2020 [1, 64]; pre rok 2021 [1, 65]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Sekundárnym ukazovateľom klinického prínosu v ukazovateľoch morbidity bol PFS. Medián prežívania bez progresie (mPFS) bol u pacientov liečených axi-celom po mediánovej dĺžke sledovania 27,1 mesiacov 5,9 mesiacov [63]. Sumár výsledkov v modifikovanej populácii, ktorú bol úmysel liečiť (mITT) je uvedený nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Výsledky v ukazovateli mortalita - PFS

Dátum zberu dát	11. august 2018
Medián dĺžky sledovania [mesiace]	27,1
Medián PFS (95 % CI) [mesiace]	5,9 (3,3 - 15,0)

CI – konfidenčný interval

Zdroj: [1, 63]

Kvalita života (D0012, D0013)

Ukazovatele kvality života, fungovania, symptómov ochorenia a vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou boli hodnotené pomocou základných dotazníkov kvality života EQ-5D-5L. Podľa preferencie NICE, DR v anglickom podaní konvertoval dáta získané z dotazníka v 5-levelovom formáte na 3-levelový [38 (str. 135)]. Kvalita života na začiatku liečby mala tendenciu klesať práve z dôvodu nežiaducich účinkov, postupom času sa ale zvyšovala. Rovnaké údaje boli dodané DR aj v žiadosti na Slovensku (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Hodnoty kvality života zo štúdie ZUMA-1

	Počet	EQ-5D-3L index skóre; priemer (SD)
Výsledky podľa časového bodu		
Skríning	33	0,739 (0,257)
4. týždeň	27	0,675 (0,198)
3. mesiac	20	0,756 (0,183)
6. mesiac	7	0,758 (0,317)
Celkom	87	0,724 (0,228)
Výsledky podľa typu odpovede na liečbu		
Kompletná odpoveď	25	0,743 (0,177)
Čiastočná odpoveď	11	0,788 (0,237)
Stabilné ochorenie	13	0,636 (0,256)
Progredujúce ochorenie	5	0,647 (0,136)
Celkom	54	0,715 (0,210)
Výsledky podľa zdravotného stavu		
Bez progresie	49	0,722 (0,216)
Progresia ochorenia	5	0,647 (0,136)

SD – štandardná odchýlka

Zdroj: [1, 38 (str. 381)]

4.2.4. Komparatívne výsledky axi-cel vs. BSC

Mortalita

Na základe nepriameho porovnania výsledkov štúdií ZUMA-1 a SCHOLAR-1 po viac ako 2-ročnom mediáne dĺžky sledovania bol mOS v analýze populácie *Common support set*-u 31 mesiacov u pacientov, ktorí dostali axi-cel vs. 5,4

mesiacov u pacientov dostávajúcich BSC, HR pre OS (0,27 (0,00 - 0,38). mOS nebol u pacientov z klinickej štúdie ZUMA-1 v štandardizovanej analýze dosiahnutý, mOS pre pacientov zo SCHOLAR-1 bol 4,1 mesiaca, HR pre OS 0,27 (0,20 - 0,38; $p < 0,0001$). Výsledky nepriameho porovnania nevstupujú do modelu nákladovej efektívnosti. Prínos BSC v OS je modelovaný samostatne na základe SCHOLAR-1 dát po vylúčení niektorých skupín pacientov (bližšie v časti 5).

Tabuľka 14 Komparatívne výsledky v ukazovateli mortalita - OS

	ZUMA-1 (axi-cel) (n = 81)	SCHOLAR-1 (BSC) (n = 331)	ZUMA-1 (axi-cel) (n = 101)	SCHOLAR-1 (BSC) (n = 497)
	Common support set		Štandardizovaná analýza	
Medián dĺžky sledovania [mesiace]	27,1		27,1	
Medián OS (95 % CI) [mesiace]	31,0 (11,5 - NS)	5,4 (4,6 - 6,3)	ND (11,5 - NS)	4,1 (3,5 - 5,1)
Δ medián OS [mesiace]	25,6		-	
OS HR (95 % CI; p)	0,27 (0,00 - 0,38)		0,27 (0,20 - 0,38; p < 0,0001)	

BSC - najlepšia podporná liečba, ND - nedosiahnutý, NS - nestanoviteľný

Zdroj: [61, 61 (Suppl.)]

Morbidity

Nakoľko sa v štúdiu SCHOLAR-1 neanalyzovalo prežívanie bez progresie ako ukazovateľ účinnosti intervencií [66 (str. 4)], porovnanie s výsledkami PFS získané od pacientov z klinickej štúdie ZUMA-1 nie je dostupné.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť podania lieku Yescarta bola analyzovaná v klinickej štúdiu ZUMA-1. Štúdia je opísaná v podkapitole 4.2.2. Porovnanie bezpečnosti podania s komparátorom (BSC) nie je dostupné, nakoľko v štúdiu SCHOLAR-1 nebola bezpečnosť liečby sledovaná [38 (NICE, str. 207)].

4.3.3. Výsledky

Bezpečnosť (C0008)

Bezpečnosť liečby bola v klinickej štúdiu ZUMA-1 analyzovaná v populácii všetkých pacientov (n = 101), ktorým bol vo fáze 2 podaný axi-cel [67]. Keďže je klinická štúdia ZUMA-1 jednoramennou štúdiou a podanie axi-celu nebolo priamo ani nepriamo porovnávané s inými intervenciami, komparatívne údaje o bezpečnosti nie sú k dispozícii. V štúdiu SCHOLAR-1 nebola analyzovaná bezpečnosť liečebných režimov, preto porovnanie so ZUMA-1 nie je možné. Výsledky analýzy bezpečnosti v ZUMA-1 sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Liečba axi-celom bola v štúdiu spájaná so 100 %-ným zastúpením nežiaducich účinkov tzn., že u každého pacienta, ktorý dostal axi-cel sa vyskytla nejaká nežiaduca udalosť. Najčastejšie nežiaduce účinky akéhokoľvek stupňa boli pyrexia u 85 % pacientov, neutropénia (84 %) a anémia (66 %). Najčastejšie nežiaduce účinky stupňa 3 alebo vyššie boli neutropénia u 78 % pacientov, anémia (43 %) a trombocytopenia (38 %). Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) sa vyskytol u 94 pacientov (93 %). Medián nástupu syndrómu uvoľnenia cytokínov od administrácie axi-celu bol 2 dni s mediánom doby do vymiznutia príznakov CRS 8 dní. Z dôvodu nežiaducich účinkov zomreli 3 pacienti (2 na komplikácie spojené s CRS po podaní axi-celu a 1 pacient následkom pľúcnej embólie, ktorá nesúvisela s podaním axi-celu) [67].

Tabulka 15: Nežiaduce účinky identifikované v klinickej štúdii ZUMA-1

Adverse Events, the Cytokine Release Syndrome, and Neurologic Events Associated with Treatment.*			
Event	Any Grade	Grade 1 or 2	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>		
Adverse event			
Any	101 (100)	5 (5)	96 (95)
Pyrexia	86 (85)	72 (71)	14 (14)
Neutropenia	85 (84)	6 (6)	79 (78)
Anemia	67 (66)	24 (24)	43 (43)
Hypotension	60 (59)	46 (46)	14 (14)
Thrombocytopenia	59 (58)	21 (21)	38 (38)
Nausea	59 (58)	59 (58)	0
Fatigue	52 (51)	50 (50)	2 (2)
Decreased appetite	50 (50)	48 (48)	2 (2)
Headache	47 (47)	46 (46)	1 (1)
Diarrhea	43 (43)	39 (39)	4 (4)
Hypoalbuminemia	41 (41)	40 (40)	1 (1)
Hypocalcemia	40 (40)	34 (34)	6 (6)
Chills	39 (39)	39 (39)	0
Tachycardia	39 (39)	37 (37)	2 (2)
Febrile neutropenia	35 (35)	4 (4)	31 (31)
Encephalopathy	34 (34)	13 (13)	21 (21)
Thrombocytopenia	59 (58)	21 (21)	38 (38)
Vomiting	34 (34)	33 (33)	1 (1)
Hypokalemia	33 (33)	30 (30)	3 (3)
Hyponatremia	33 (33)	23 (23)	10 (10)
Constipation	31 (31)	31 (31)	0
White-cell count decreased	31 (31)	2 (2)	29 (29)
Cytokine release syndrome			
Any	94 (93)	81 (80)	13 (13)
Pyrexia	77 (76)	66 (65)	11 (11)
Hypotension	41 (41)	32 (32)	9 (9)
Hypoxia	22 (22)	13 (13)	9 (9)
Tachycardia	21 (21)	20 (20)	1 (1)
Chills	20 (20)	20 (20)	0
Sinus tachycardia	8 (8)	8 (8)	0
Headache	5 (5)	5 (5)	0
Neurologic event			
Any	65 (64)	37 (37)	28 (28)
Encephalopathy	34 (34)	13 (13)	21 (21)
Confusional state	29 (29)	20 (20)	9 (9)
Tremor	29 (29)	28 (28)	1 (1)
Aphasia	18 (18)	11 (11)	7 (7)
Somnolence	15 (15)	8 (8)	7 (7)
Agitation	9 (9)	5 (5)	4 (4)
Memory impairment	7 (7)	6 (6)	1 (1)
Mental-status change	6 (6)	4 (4)	2 (2)

Zdroj: [67]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [28]

Axi-cel smie byť podaný výlučne v akreditovanom pracovisku s vyškoleným personálom na to určeným. Pracovisko musí pred podaním infúzie lieku Yescarta zaistiť dostupnosť aspoň 1 dávky tocilizumabu (inhibitor receptora interleukínu-6) pre každého liečeného pacienta tak, aby mohol byť podaný do dvoch hodín, ak to bude potrebné na liečbu CRS. Zároveň musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín od podania predchádzajúcej dávky.

Pacienti majú byť prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta denne sledovaní, či sa u nich neobjavia príznaky CRS (nakoľko sa tento nežiaduci účinok vyskytne u väčšiny pacientov), neurologické nežiaduce účinky či iné toxicity. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo pri prvých príznakoch CRS a/alebo neurologických príhod. Po uplynutí prvých 10 dní po podaní infúzie sa má pacient sledovať podľa uváženia lekára.

Odporúča sa, aby od druhého týždňa po podaní infúzie ošetrojúci lekár alebo iný zdravotnícky pracovník podieľajúci sa na liečbe každý týždeň zatelefonoval pacientovi.

Pacienti majú byť poučení, aby sa zdržiavali v blízkosti zdravotníckeho zariadenia s oprávnením na túto liečbu vo vzdialenosti najviac 2 hodiny cesty, a to po dobu najmenej 4 týždňov po podaní infúzie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Výsledky účinnosti axi-celu v ukazovateľoch OS a PFS boli u pacientov v predmetnej indikácii získané zo ZUMA-1, jednoramennej klinickej štúdie fázy 2. Po mediáne dĺžky sledovania 63,1 mesiacov bol mOS 25,8 mesiacov. PFS bolo hodnotené po 27,1-mesačnom mediánovom sledovaní – pacienti dosiahli mPFS 5,9 mesiacov. DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 poskytol najnovšie výsledky pre OS (60-mesačné), no neposkytol výsledky PFS po dlhšom ako 24-mesačnom sledovaní, čo odôvodňuje ich nedostupnosťou, bližšie sa tomuto problému venujeme v časti 5.2.3.

Nepriamotnosť porovnávacieho ramena zamedzuje priamej identifikácii klinického prínosu voči komparátoru. DR v žiadosti predložil nepriame porovnanie Neelapu a kol., 2021 s výsledkami celkového prežívania po viac ako 2-ročnom mediáne dĺžky sledovania (27,1 mesiacov) [61, 61 (Suppl.)]. V analýze sú použité dve rozličné metodiky, analýza s porovnaním tzv. *Common support set* a štandardizovaná analýza, ktorá zachytáva viac pacientov v nepriamom porovnaní. Podanie axi-celu preukázalo voči komparátoru BSC štatisticky významný a klinicky relevantný prínos; pacienti užívajúci axi-cel dosiahli lepšie výsledky mortality (mOS) voči pacientom, ktorým bola podaná BSC (31,0 vs. 5,4 mesiacov; HR pre OS 0,27 95 % CI (0,00 - 0,38) v populácii *Common support set*). Štandardizovanou analýzou nebol v ZUMA-1 mOS dosiahnutý vs. 4,1 mesiacov v SCHOLAR-1 kohorte; HR pre OS 0,27 95 % CI (0,20 - 0,38; $p < 0,0001$). Ukazovateľ PFS nebol v SCHOLAR-1 hodnotený.

Napriek tomu, že DR poskytol nepriame porovnanie medzi ZUMA-1 a SCHOLAR-1 a analyzoval výsledky 2 upravených datasetov (výsledky sú reportované v odstavci vyššie), ako najvhodnejšiu úpravu SCHOLAR-1 populácie s cieľom čo najviac ju priblížiť populácii zo ZUMA-1 považujeme dáta od pacientov s ECOG skóre iba 0-1 (vylúčenie pacientov s ECOG skóre 2-4 a neznáme) a zároveň bez pacientov s primárne refraktérnym ochorením, čo je v súlade so stanoviskom NICE [51 (kapitola 3.12)]. Výsledkami nepriameho porovnania takto upravenej populácie zo SCHOLAR-1 s populáciou v ZUMA-1 NIHO nedisponuje.

V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme od DR požadovali aktualizované nepriame porovnanie s využitím najnovších dát zo ZUMA-1, ktoré DR neposkytol s odôvodnením, že novšie nepriame porovnanie nie je dostupné.

Výsledky nepriameho porovnania nevstupujú do modelu nákladovej efektívnosti. Prínos BSC v OS je modelovaný samostatne na základe SCHOLAR-1 dát po vylúčení niektorých skupín pacientov.

Liečba axi-celom bola v štúdií spájaná so 100 %-ným výskytom nežiaducich účinkov. Najčastejšie nežiaduce účinky stupňa 3 alebo vyššie boli neutropénia u 78 % pacientov, anémia (43 %) a trombocytopenia (38 %). Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) sa vyskytol u 94 pacientov (93 %). Z dôvodu nežiaducich účinkov zomreli 3 pacienti (2 na komplikácie spojené s CRS po podaní axi-celu a 1 pacient následkom pľúcnej embólie, ktorá nesúvisela s podaním axi-celu) z celkového počtu 101 pacientov, ktorým bol podaný axi-cel. V SCHOLAR-1 nebola bezpečnosť liečby hodnotená.

Kvalita života pacientov bola meraná iba v štúdiu ZUMA-1. Na začiatku liečby mala tendenciu klesať práve z dôvodu nežiaducich účinkov, postupom času sa ale zvyšovala.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ZUMA-1

Nakoľko nie sú dostupné randomizované kontrolované klinické štúdie, ktoré by priamo porovnávali účinnosť axi-celu s dostupnou štandardnou liečbou v predmetnej indikácii a zároveň je dostupná iba jednoramenná klinická štúdia fázy 1/2 ZUMA-1, ktorá skúma účinnosť axi-celu v populácii takmer zhodnej s populáciou navrhovanou v indikačnom obmedzení, považujeme ju (rovnako ako NICE [51 (NICE Guidance, str. 11)]) za akceptovateľnú. Povaha ZUMA-1 však vo viacerých aspektoch generuje riziko bias:

- Nakoľko sa jedná o jednoramennú klinickú štúdiu, nie sú dostupné komparatívne dáta priamo porovnávajúce hodnotenú intervenciu s komparátorom. Rovnako je ZUMA-1 otvorenou klinickou štúdiou, v ktorej boli výsledky získané priamo hodnotiacimi lekármi, čo môžeme považovať za možný zdroj bias [66 (NCPE, str. 3), 68 (NoMA, str. 24), 69 (SMC, str. 7)]. NoMA (Nórska lieková agentúra, z angl. Norwegian Medicines Agency) dodáva, že jednoznačne preferuje hodnotenie účinnosti založené na nezávislej externej hodnotiacej komisii, čím by sa riziko bias mohlo minimalizovať [68 (NoMA, str. 25)].
- Do štúdie bol zapojený limitovaný počet pacientov (celkovo 111), čo ale vyplýva z nízkeho výskytu predmetných ochorení v populácii. Rovnako, dáta o kvalite života boli analyzované na veľmi malej vzorke (87 pozorovaní od 34 pacientov) [38 (NICE, str. 208), 69 (SMC, str. 7)].
- CAR-T terapia reprezentuje novú liečebnú modalitu, z čoho vyplýva neistota o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti terapie [68 (NoMA, str. 25), 69 (SMC, str. 7)]. Kvôli tomu je tento liek v súčasnosti predmetom ďalšieho monitorovania, napríklad pre rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti, nakoľko od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce účinky [29].
- Axi-cel je podávaný jednorázovo formou infúzie a v SPC nie je odporúčanie na jeho opätovné podanie [29]. Napriek tomu, približne 10 % pacientov v ZUMA-1 dostalo po progresii ďalšiu dávku axi-celu. Išlo o pacientov, ktorí na začiatku reagovali na liečbu, avšak následne progredovali po aspoň 3 mesiacoch od prvej dávky axi-celu [67]. Anglický NICE [38 (str. 204, 408)] aj škótsky SMC [69 (str. 8)] rovnako poukázali na túto skutočnosť a vyjadrujú neistotu, či bude táto situácia reflektovať budúcu klinickú prax. DR v odpovedi na e-mailovú žiadosť o informácie uviedol, že nepredpokladá opakované podanie lieku Yescarta v slovenskej praxi.
- Rovnako ako v aktualizovanom NICE hodnotení lieku Yescarta, NIHO zotáznilo použitie 2-ročných dát pre PFS pri dokazovaní klinickej účinnosti axi-celu. To DR odôvodnil nekonzistentnosťou v hodnotení ukazovateľa PFS po v protokole definovanom sledovacom období v ZUMA-1 [70 (NICE 2023, str. 75), 52 (NICE final appraisal document 2023, stať 3.3)].

Nepriame porovnanie

Najvýznamnejšie limitácie porovnania axi-celu s BSC je značná heterogenita medzi študovanými populáciami v ZUMA-1 a SCHOLAR-1 [71 (CADTH, str. 163)]. Neistotu v porovnávaní účinnosti vyvolávajú nižšie uvedené predpoklady:

- Populácia v ZUMA-1 bola značne predliečená - v populácii *Common support set* dostalo viac ako 3 línie liečby 62 % pacientov zo ZUMA-1 oproti 28 % pacientov zo SCHOLAR-1 [61]. V štandardizovanej analýze populácie bol zachovaný podobný trend - 69 vs. 23 % pacientov [61 (Suppl.)]. Do SCHOLAR-1 bolo zaradených viac pacientov s primárne refraktérnym ochorením, zatiaľ čo v ZUMA-1 boli len 2 takíto pacienti (
- DR doplnil svoje podanie tak, že upravil model nákladovej efektívnosti a tým adresoval vyššie zmienený nedostatok v súlade s odporúčaním anglického NICE.
- Tabuľka 10). CADTH naznačuje, že pacienti v ZUMA-1 majú pravdepodobne pokročilejšie ochorenie ako tí v SCHOLAR-1 [71 (CADTH, str. 163)].
- Preukázateľne viac pacientov zo ZUMA-1 malo oproti populácii v SCHOLAR-1 ochorenie v štádiu III - IV (pre populáciu *Common support set* 84 vs. 65 % [61], v štandardizovanej analýze populácie 85 vs. 67 % [61 (Suppl.)]).

- Exklúznym kritériom pre participáciu v klinickej štúdií ZUMA-1 bolo ECOG skóre ≥ 2 [56]. Do štúdie SCHOLAR-1 však takíto pacienti boli zaradení [62]. ERG-NICE poukazuje na fakt, že populácia pacientov so známym ECOG skóre 0-1 (tzn. vylúčení pacienti s ECOG skóre 2-4 a neznámym) by bola reprezentatívnejšia a vhodnejšia pre porovnanie s populáciou v ZUMA-1 [38 (NICE, str. 486, 533)]. Ani vylúčenie pacientov s ECOG skóre ≥ 2 zo SCHOLAR-1 nie je dostatočnou úpravou, pretože podiel pacientov s neznámym ECOG skóre v SCHOLAR-1 je vysoký (43,5 %), čo vytvára značnú neistotu o komparatívnych výsledkoch [38 (NICE, str. 411, 521)]. Ďalšou adekvátnou úpravou by bolo odstránenie dát pacientov s primárne refraktérnym ochorením zo SCHOLAR-1 [51 (kapitola 3.12)], nakoľko do ZUMA-1 boli zaradení iba 2 takíto pacienti [67].
- NoMA vidí neporovnateľnosť populácií aj v inklúzných kritériách týkajúcich sa celkového zdravotného stavu. Napríklad ZUMA-1 zahŕňala iba pacientov s adekvátnou funkciou obličiek, pečene, pľúc a srdca. Na rozdiel od toho NoMA predpokladá, že kritériá na zaradenie do pozorovacích štúdií v SCHOLAR-1 boli menej prísne [68 (NoMA, str. 28)].
- V štúdií SCHOLAR-1 nebola hodnotená bezpečnosť liečby a ukazovateľ morbidít PFS [61].
- NCPE poukázal na možné riziko bias prameniace zo zloženia BSC považovanej za komparátora pre axi-cel [66 (NCPE, str. 4)], nakoľko pacienti z observačných štúdií boli liečení podľa voľby ošetrojúceho lekára [61 (Suppl. Table 1)].
- V aktualizovanom hodnotení lieku Yescarta v NICE, boli DR identifikované ďalšie štúdie o komparátore, ktoré boli publikované v priebehu zbierania dát o účinnosti lieku Yescarta v klinickej praxi v Anglicku. Hodnotiaca skupina poukázala na fakt, že DR by mal pre nepriame porovnanie využiť akékoľvek ďalšie dáta o komparátore sprístupnené počas úhrady axi-celu prostredníctvom Cancer Drug Fund [70 (NICE 2023, str. 172)]. Pracovná skupina v NICE však poukázala na fakt, že DR využil pre získanie relevantných literárnych zdrojov pre komparátor iba databázu PubMed, čo nemusí byť dostačujúce pre ich plnohodnotné aktualizovanie [70 (NICE 2023, str. 197)]. Napokon komisia uznala nepriame porovnanie so SCHOLAR-1 ako vhodné [52 (NICE final appraisal document 2023, stať 3.5)].

Sponzorom štúdie ZUMA-1 aj nepriameho porovnania je firma Kite, a Gilead Company, čo predstavuje konflikt záujmov; s tým spojené pochybnosti o porovnateľnosti SCHOLAR-1 a ZUMA-1 vyjadrilo aj NHS v anglickom hodnotení [38 (NICE, str. 333)].

Externá validita

Klinická štúdia ZUMA-1

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte:

- Do štúdie boli zaradení pacienti s R/R DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 6) a TFL (n = 16), čo nie je úplne v súlade s indikačným obmedzením, o ktoré v predloženej FER žiada DR (zahŕňa iba pacientov s R/R DLBCL alebo PMBCL). NICE tento prístup akceptoval [51 (NICE Guidance, str. 11)].
- Do klinickej štúdie ZUMA-1 je v súčasnosti zapojených 36 centier (z USA, Francúzska, Nemecka, Holandska a Izraela). Do štúdie neboli zaradení pacienti zo Slovenska [56]. Sledovaný súbor preto nemusí plne zodpovedať slovenskému kontextu.
- V dôsledku inklúzných kritérií (ECOG skóre 0 – plne aktívny človek a 1 – aktívny človek s obmedzením fyzicky náročných aktivít) je možné, že populácia pacientov zapojených do štúdie nebude korešpondovať s reálnou klinickou praxou a môže sa stať, že liek bude predpisovaný pacientom s horším celkovým telesným stavom (ako je ECOG skóre 0 a 1) [56]. Podľa kanadskej HTA bolo podanie axi-celu pacientom s ECOG skóre 2+ reportované, avšak skúsenosti zostávajú limitované [71 (CADTH, str. 46)].
- Dobrý telesný stav pacientov s predmetnou diagnózou, ktorí boli do štúdie ZUMA-1 zaradení, umožňoval absenciu premostovacej liečby (ktorá nebola v klinickej štúdií povolená), nakoľko bol väčší predpoklad, že ochorenie u týchto pacientov bude stabilné až do podania axi-celu. Táto skutočnosť môže vytvárať istú neistotu v zovšeobecnení výsledkov do klinickej praxe, kde sa premostovacia terapia medzi leukafarézou a podaním axi-celu môže využiť pre udržanie stabilného ochorenia; ako príklad uviedol klinický odborník pre CADTH predĺžené čakanie na liečbu axi-celom [71 (CADTH, str. 47)]. Nakoľko má firma svoju pobočku pre prípravu pacientovi vlastných CAR-T buniek v Holandsku [1], nevieme s istotou povedať, aká dlhá by bola čakacia doba na Slovensku a v akej miere bude potrebné využitie ďalšej terapie po leukafaréze.
- V ZUMA-1 bola povolená aj opätovná liečba axi-celom, to však nemusí byť zovšeobecniteľné do klinickej praxe vzhľadom na to, že axi-cel je agentúrou EMA schválený ako jednorazová jednodávková liečba [29]. DR v odpovedi na e-mailovú žiadosť o informácie vysvetlil, že nepredpokladá opakované podanie lieku Yescarta v slovenskej praxi.

- Pred začiatkom štúdie ZUMA-1 bolo posúdených 111 pacientov, z ktorých dostalo axi-cel 101 pacientov. 8 pacientov bolo zo štúdie vyradených kvôli nežiaducim účinkom (n = 4), nemerateľnému ochoreniu (n = 2), úmrtiu (n = 1) a chybe výrobcu (n = 1). Po lymfodeplečnej terapii nepokračovali v liečbe axi-celom 2 ľudia - kvôli nežiaducim účinkom a úmrtiu [72 (Figure S1)].

Nepriame porovnanie

Výber populácie v nepriamom porovnaní úplne nekorešponduje s cieľovou populáciou na Slovensku.

V porovnaní boli okrem pacientov s DLBCL a PMBCL (podľa požadovanej indikácie) zaradení aj pacienti s TFL [62].

- Populácia v klinickej štúdií ZUMA-1 bola značne predliečená viacerými líniami liečby. V budúcej klinickej však praxi NHS predpokladá, že väčšina pacientov bude dostávať axi-cel v 3. línii liečby (po 2 predchádzajúcich neúspešných líniiach liečby) [38 (NICE, str. 331)]. V prípade kategorizovania lieku Yescarta nič nenaznačuje tomu, že by tomu v slovenskom kontexte malo byť inak.
- Nakoľko SCHOLAR-1 je retrospektívnou analýzou, môže nastať otázka, či štandard liečby zodpovedá súčasným štandardom. ERG klinický odborník participujúci na hodnotení predpokladá, že áno [38 (NICE, str. 409)].
- Do SCHOLAR-1 boli zapojení pacienti s neznámym ECOG skóre alebo so skóre 0-4. Klinický odborník participujúci na hodnotení lieku Yescarta v Anglicku vyjadril neistotu ohľadom kvality dát v SCHOLAR-1, pretože podľa neho by všetci pacienti R/R ochorením mali mať dostupný výkonnostný stav podľa ECOG skóre [51 (NICE Guidance, časť 3.12)]. Do klinickej štúdie ZUMA-1 boli zapojení iba pacienti s ECOG skóre 0-1, pretože je predpoklad, že lepšie zvládnu terapiu. DR v indikačnom obmedzení nenavrhuje limitáciu podania axi-celu iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1. Neexistuje klinický dôkaz o účinnosti liečby axi-celom pre pacientov s ECOG skóre 2 a viac, preto NIHO odporúča zvážiť zúženie cieľovej populácie na pacientov s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0-1).

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nakoľko je odhadovaný dátum ukončenia štúdie ZUMA-1 v júli 2023, môžeme očakávať aktualizované výsledky.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Registračná štúdia pre liek Yescarta je jednoramennou štúdiou fázy 1 a 2. Nedostupnosť RCT fázy 3 vytvára značnú mieru neistoty klinického prínosu voči štandardnej terapii z dôvodu nutnosti využitia nepriameho porovnania, čo generuje riziko bias.

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 komparátory?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení axi-cel pri požadovanej výške úhrady 323 697 eur za balenie lieku v ústavnej zdravotnej starostlivosti spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DR predložil ekonomický model založený na výsledkoch v OS pri minimálne 60-mesačnom sledovaní zo štúdie ZUMA-1. V predložennom základnom scenári podľa DR dosiahol ICUR 146 509 eur/QALY.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO preukázal axi-cel klinický prínos voči štandardu liečby BSC (+2,19 QALY), pričom dosiahol ICUR vo výške **112 140 eur/QALY**. Axi-cel pri požadovanej výške úhrady a prahovej hodnote 181,1 tis. eur/QALY spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

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 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 [redacted] % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie v ústavnej starostlivosti na úrovni [redacted] eur.

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

Za základný scenár DR považujeme aktualizovaný ekonomický model, ktorý DR dodal v rámci odpovede na výzvu, dňa 17.2.2023. Aktualizovaný model obsahuje nielen novšie (60-mesačné) dáta k OS zo štúdie ZUMA-1, ale je vo viacerých aspektoch odlišný od pôvodného modelu. DR síce dodal aktualizovaný FER, avšak nie všetky zmenené nastavenia sú v ňom opísané. Aktualizovaný model bol predložený na prehodnotenie agentúre NICE v roku 2022, preto vo viacerých nastaveniach už obsahuje NICE-preferované nastavenia, ktoré v prvom hodnotení a v následne dohodnutých podmienkach (tzv. terms of engagement, skr. TOE) NICE špecifikoval. Keďže NICE publikoval už 2 hodnotenia a v aktualizovanom hodnotení sa nevyjadruje k niektorým nastaveniam, v diskusii k jednotlivým aspektom modelu sa v niektorých prípadoch odkazujeme na prvé hodnotenie [TA559, 38] a vo väčšine prípadov na aktualizované hodnotenie [TA872; 70].

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou (PF), po progresii (PD) a smrť. Presuny medzi stavmi sú dané OS a PFS krivkami ktoré sú odvodené zo štúdií ZUMA-1 a SCHOLAR-1. DR predložil porovnanie s komparátorom BSC, v ktorom sú rovnomerne zastúpené 4 režimy chemoterapie (bližšie v časti 3.2.1).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme zloženie komparátora. Ostatné nastavenia akceptujeme. Zloženie komparátora upravujeme v časti 5.2.6 Náklady.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 56 rokov (prebrané zo štúdie ZUMA-1). Zvolený bol časový horizont 44 rokov, dĺžka jedného cyklu 1 mesiac a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje s 33 % podielom žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR odvodzuje krivku OS pre axi-cel z minimálne 60-mesačného sledovania štúdie ZUMA-1 a krivku PFS pre axi-cel z 24-mesačných výsledkov (cutoff August 2018) štúdie ZUMA-1. Údaje, ktoré boli použité zo štúdie ZUMA-1 vychádzali z mITT populácie (modified intention to treat), teda iba z pacientov, ktorí dostali liečbu axi-celom v 2. fáze štúdie.

Krivka OS pre BSC je odvodená na základe dát zo štúdie SCHOLAR-1, ktoré po 1. výzve na opravu DR upravil, aby zodpovedali populácii ZUMA-1. Išlo konkrétne o vylúčenie dát za pacientov s neznámym ECOG skóre a ECOG skóre 2-4 a ďalej o pacientov s primárne refraktérnym ochorením, čo znížilo vzorku pacientov z 562 na 133.

Touto úpravou zároveň v danej vzorke vzrástol podiel pacientov, ktorí dostali v následnej liečbe transplantáciu kmeňových krvotvorných buniek (SCT) na 41 %. Na základe takto upravených dát následne DR extrapoluje krivku OS pre BSC. Spôsob modelovania, výberu a vhodnosti extrapolácií pre intervenciu a komparátora sa venujeme v časti 5.2.4. Údaje o bezpečnosti pre axi-cel DR preberá zo štúdie ZUMA-1.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme podiel pacientov s alogénnou SCT (skr. aloSCT) pre BSC. Nepoužitie novších dát k PFS pre axi-cel spôsobuje významnú neistotu. Neistotu taktiež spôsobuje spôsob nepriameho porovnania axi-cel a BSC. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podiel pacientov podstupujúcich aloSCT v rámci upravených dát zo SCHOLAR-1 NICE považoval za vysoký, preto po konzultácii s klinickými odborníkmi tento podiel upravil na 10 %, čo malo za následok aj pokles modelovanej OS krivky. Takýto postup bol podľa NICE preferovaný aj v NICE hodnotení TA567 (tisangleucel-T, liek Kymriah). Spôsob odvodu krivky OS BSC je vysvetlený nižšie. NIHO dodatočne konzultoval podiel pacientov s aloSCT aj s odborníkom, ktorý potvrdil že v klinickej praxi v 3. línii liečby dostane aloSCT iba malý podiel pacientov (maximálne 10 %). Vzhľadom na hodnotenie NICE a vyjadrenie odborníka sme v NIHO-preferovanom nastavení znížili podiel aloSCT v ramene BSC na 10 %. Táto úprava znížila ICUR pre axi-cel vs BSC o 35 tis. eur/QALY.
- Nepoužitie novších PFS dát pre axi-cel spôsobuje v modelovaní zásadnú neistotu. Ako uvádzame v diskusii nižšie v časti 5.2.4., DR v základnom scenári predpokladá dosiahnutie platô v PFS krivke po približne 24. mesiaci, ktoré však nie je podložené dlhodobými výsledkami zo štúdie. NICE-ERG v tejto súvislosti upozorňuje na výrazný cenzoring PFS dát okolo 24. mesiaca, kvôli ktorému je predpoklad o platô neistý [70, s. 203]. NICE preto požadoval dodanie novších PFS dát.
- DR novšie PFS dáta nedoplnil pre NIHO ani pre NICE s odôvodnením, že nie sú dostupné kvôli metodike štúdie ZUMA-1. V protokole štúdie ZUMA-1 nebol plánovaný zber údajov o PFS po 24. mesiaci. V argumentácii pre NICE DR uvádza, že do 24. mesiaca bol ukazovateľ PFS hodnotený centrálnou komisiou každé 3 mesiace na základe PET-CT, pričom po 24. mesiacoch bolo dostupné iba hodnotenie PFS z ústavnej starostlivosti, ktoré nie je metodicky konzistentné s predchádzajúcim PFS. NICE napriek tomu vyzval DR aby dodal novšie PFS dáta pre validáciu predpokladu o dosiahnutí platô. DR v odpovedi uviedol, že dlhodobé dáta zo ZUMA-1 ukazujú málo progresií medzi 2. a 4. rokom, avšak nedodal žiadne ďalšie podklady. DR zároveň argumentoval, že na základe dát o 298 pacientoch v UK užívajúcich CAR T-cell terapiu (222 axi-cel a 76 tis-cel) sledovaných od 02/2019 do 01/2021 prišlo k 97,5 % progresiám už do 6. mesiaca [70, s. 24]. NICE v záverečnom hodnotení konštatuje, že by preferoval použitie novších PFS dát, avšak akceptuje predložené 24-mesačné údaje, vzhľadom na aktualizáciu OS dát, ktorá znižovala mieru neistoty ohľadom dosiahnutia platô.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pre projekciu celkového prežívania po liečbe axi-celom bol v základnom scenári použitý *mixture cure model* (skr. MCM), v ktorom sa u časti pacientov predpokladá vyliečenie a ich úmrtnosť sa riadi všeobecnou mortalitou a u časti pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu axi-celom sa prežívanie riadi štandardnou parametrizáciou. V základnom scenári pri využití MCM je krivka OS pre axi-cel parametrizovaná pomocou log-logistickej funkcie. Pri tejto parametrizácii MCM predpokladá, že u ■ % príde k vyliečeniu ochorenia. Hodnoty AIC a BIC pre jednotlivé parametrizácie MCM OS axi-cel sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 16), grafické znázornenie parametrizácií je na znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 4). V základnom nastavení modelu sa krivka OS pre axi-cel (aj pre komparátor) od 60. mesiaca riadi všeobecnou mortalitou upravenou o štandardný pomer úmrtia (z angl. standard mortality ratio, SMR) v hodnote 1,09. Táto úprava nie je aplikovaná v grafoch nižšie (Obrázok 4, Obrázok 5, Obrázok 6). DR vo FER neudáva zdroj hodnoty SMR, avšak z podania pre NICE vyplýva, že ide o rovnakú hodnotu aká bola použitá v hodnotení tis-cel (TA567) a vychádza z publikácie Maurer et al 2014 [73]. Pre odvodenie OS krivky BSC nie je použitý MCM, ale štandardná parametrizácia pomocou Gompertz funkcie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s viacerými zdrojmi neistoty. Finálne nastavenie kriviek prežívania podľa NIHO je zobrazené na grafe nižšie (Obrázok 7). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

Modelovanie OS axi-cel

- DR pri modelovaní krivky OS pre axi-cel predpokladá, že veľká časť (■ %) pacientov sa vylieči. Tento predpoklad vnáša do hodnotenia neistotu, keďže zatiaľ nie sú dostupné dostatočne dlhodobé dáta na jeho overenie. NICE konštatoval, že podiely vyliečených pacientov pri rôznych parametrizáciách majú výrazne menšiu variabilitu pri použití 60-mesačných dát, než pri pôvodnom kratšom sledovaní, čo znižuje neistotu spojenú s vyliečením. Túto neistotu je však naďalej podľa NICE potrebné znížiť výsledkami dlhšieho pozorovania. Pri hodnotení aktualizovaného modelu bral NICE do úvahy aj dáta z databázy SACT (systematic anti-cancer therapy), ktoré obsahujú údaje o pacientoch užívajúcich axi-cel hradený prostredníctvom Cancer Drug Fund v UK pri mediáne sledovania 11,2 mesiaca. Tieto dáta ukazujú podobné prežívanie ako ZUMA-1 (v 36. mesiaci miera OS v SACT 45 % [95 % CI: 34 %, 55 %] a KM ZUMA-1 ■ %), avšak podľa NICE je toto sledovanie krátkodobé a nepostačujúce pre validáciu predpokladu o vyliečení/dlhodobej remisii. NICE akceptoval predpoklad o vyliečení/dlhodobej remisii vzhľadom na vyjadrenia klinických odborníkov a vzhľadom na aktualizované 60-mesačné OS dáta zo štúdie ZUMA-1, ktoré naznačujú dosiahnutie platô.
- Akceptujeme použitie MCM modelu a log-logistickej distribúcie pre odvodenie OS krivky pre axi-cel. Tento spôsob parametrizácie preferoval NICE. Log-logistická distribúcia má najlepší štatistický fit. NICE zároveň konštatoval, že pri MCM po 50. mesiacoch bola krivka OS v každej parametrizácii mierne optimistickejšia než KM dáta, čo môže viesť k nadhodnoteniu efektu pre axi-cel [70, s 202]. V alternatívnom scenári s použitím spline modelu prichádzalo podľa NICE k menšiemu nadhodnoteniu voči pozorovaným KM dátam, avšak v dlhodobom horizonte neprichádzalo k platô, ktoré ukazujú KM dáta a ktoré očakávajú klinickí odborníci. NICE preto preferoval použitie MCM.
- V súlade s hodnotením NICE akceptujeme nastavenie, v ktorom sa riadia obe krivky OS (axi-cel aj BSC) po 60. mesiaci všeobecnou mortalitou upravenou o SMR v hodnote 1,09. V pôvodnom podaní pre NICE model neobsahoval úpravu všeobecnej mortality o SMR, avšak NICE toto nastavenie v prvom hodnotení požadoval na základe štúdie Howlander et al (2017) [74] a vyjadrenia klinického odborníka, ktorý predpokladá, že vyliečení pacienti nebudú mať mortalitu na úrovni všeobecnej populácie z dôvodu toxicity predchádzajúcej liečby, najmä v súvislosti s kardiovaskulárnym systémom [38, s. 444].

Modelovanie OS BSC

- Model umožňuje voľbu podielu pacientov s SCT v ramene BSC (bližšie v časti 5.2.3). Pri nastavení vlastného podielu pacientov s SCT sa v modeli automaticky mení aj spôsob modelovania krivky OS BSC. V tomto nastavení je krivka OS BSC vytvorená vážením dvoch samostatných OS kriviek na základe dát zo SCHOLAR-1, pričom jedna krivka je odvodená z populácie, v ktorej 100 % malo SCT a druhá s 0 % SCT. Parametrizácia sa v modeli vyberá jednotne pre obe krivky vstupujúce do váženia. Grafické znázornenie parametrizácií pre obe krivky vstupujúce do váženia je na obrázkoch nižšie (Obrázok 5 a Obrázok 6). FER ani model neobsahujú AIC a BIC kritériá pre rôzne parametrizácie krivky v populácii z ktorej sú vylúčení pacienti s neznámym ECOG skóre a primárne refraktérni pacienti, a neobsahujú ani AIC a BIC pre krivky so 100 %

SCT a 0 % SCT. AIC a BIC pre krivky uvedené na obrázkoch nižšie (Obrázok 5 a Obrázok 6) nie sú dostupné ani v NICE podaní.

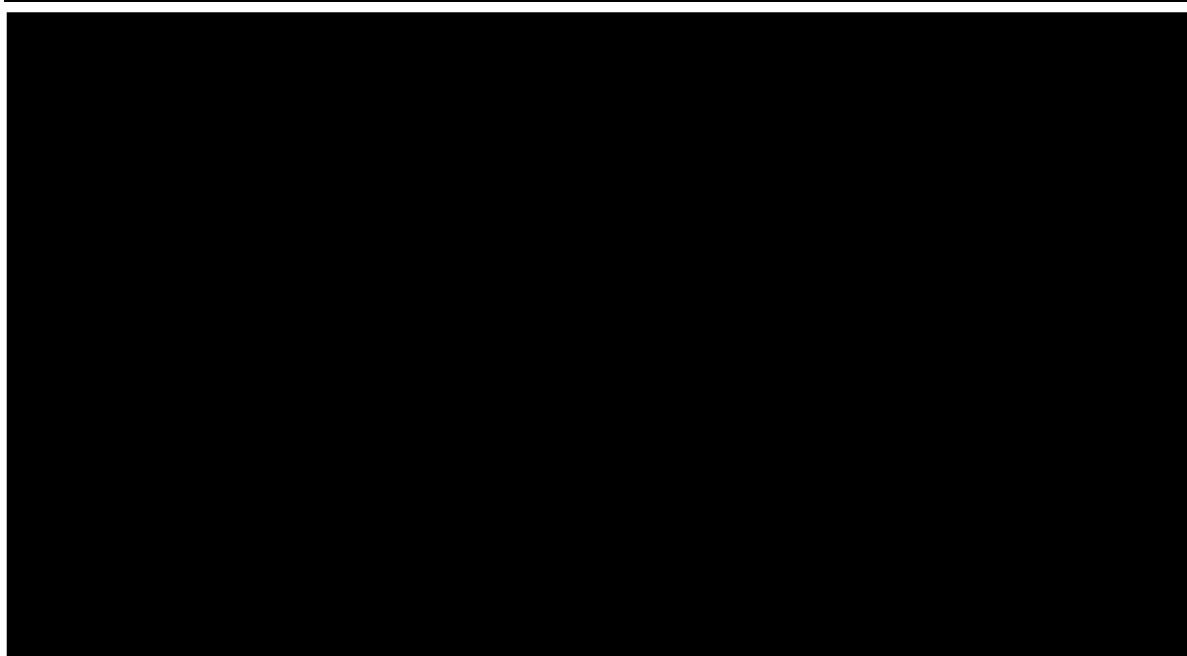
- Akceptujeme použitie Gompertz parametrizácie pri OS BSC, jej výber považujeme za konzervatívny. V aktualizovanom podaní pre NICE bola v základnom scenári použitá Generalised Gamma parametrizácia, ktorú NICE preferoval aj v predchádzajúcom hodnotení. Na základe vizuálneho zhodnotenia je Gompertz distribúcia bližšie ku KM dátam od približne 30. mesiaca. Nastavenie Gompertz parametrizácie je konzervatívny prístup, keďže potenciálne použitie Gamma parametrizácie by viedlo k zníženiu ICUR pre axi-cel vs. BSC o 15,5 tis. eur/QALY.
- Neistotu spôsobuje aj spôsob porovnania účinnosti medzi axi-celom a BSC a nedostatočné zdroje o účinnosti BSC. NICE pred aktualizáciou modelu v ToE žiadal DR o doplnenie ďalších zdrojov pre odvodenie účinnosti BSC, nad rámec SCHOLAR-1. DR túto požiadavku nesplnil. Ďalšia neistota podľa NICE vzniká kvôli spôsobu porovnania, keďže DR pri odvodení krivky OS BSC vychádza z naivného porovnania medzi ZUMA-1 a upravenými dátami SCHOLAR-1 (vylúčenie ECOG 2-4, ECOG neznámy a primárne refraktérni pacienti). NICE uznal, že DR sa úpravami populácie pokúsil zlepšiť porovnateľnosť dát medzi ZUMA-1 a SCHOLAR-1, avšak podľa NICE mal DR použiť pokročilejšie metódy a zohľadniť neistotu v porovnaní. NICE však spôsob odvodenia účinnosti predložený DR uznal, keďže ho akceptoval aj v ToE.

Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC, OS pre axi-cel, MCM

Model	N	AIC	BIC
exponential	108	■	■
Weibull	108	■	■
Gen. gamma	108	■	■
lognormal	108	■	■
loglogistic	108	■	■
Gompertz	108	■	■

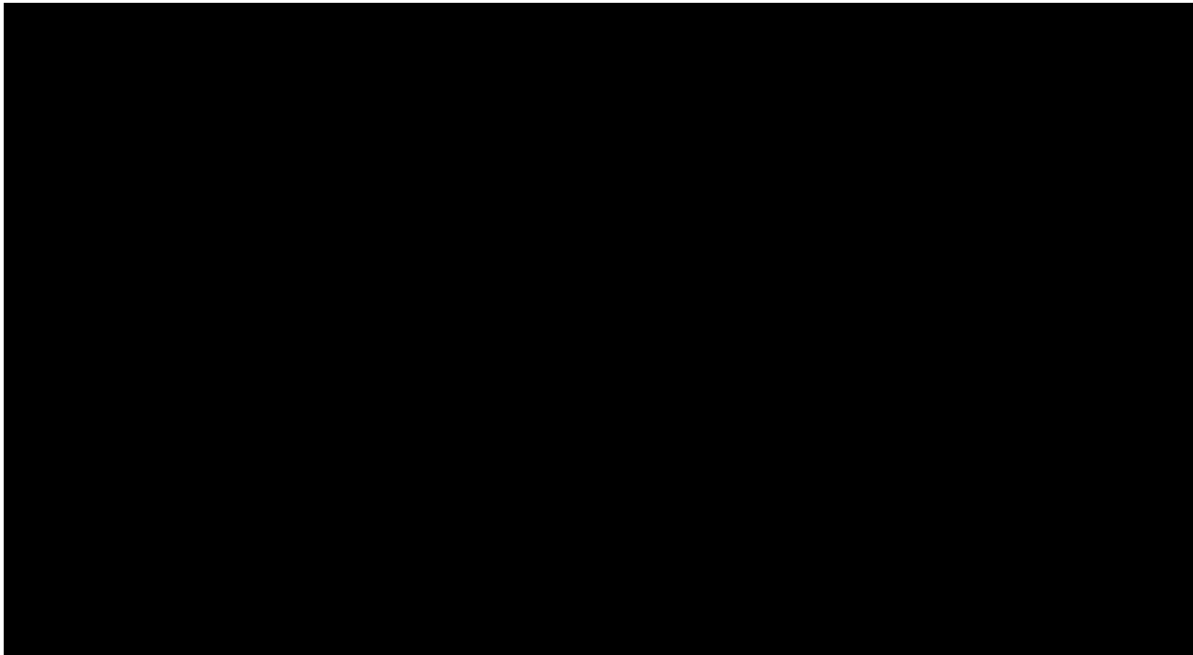
Zdroj: model nákladovej efektívnosti

Obrázok 4: Prehľad parametrizácií v ramene axi-cel v ukazovateli OS, mixture cure model (MCM) so zohľadnením všeobecnej mortality (bez SMR)



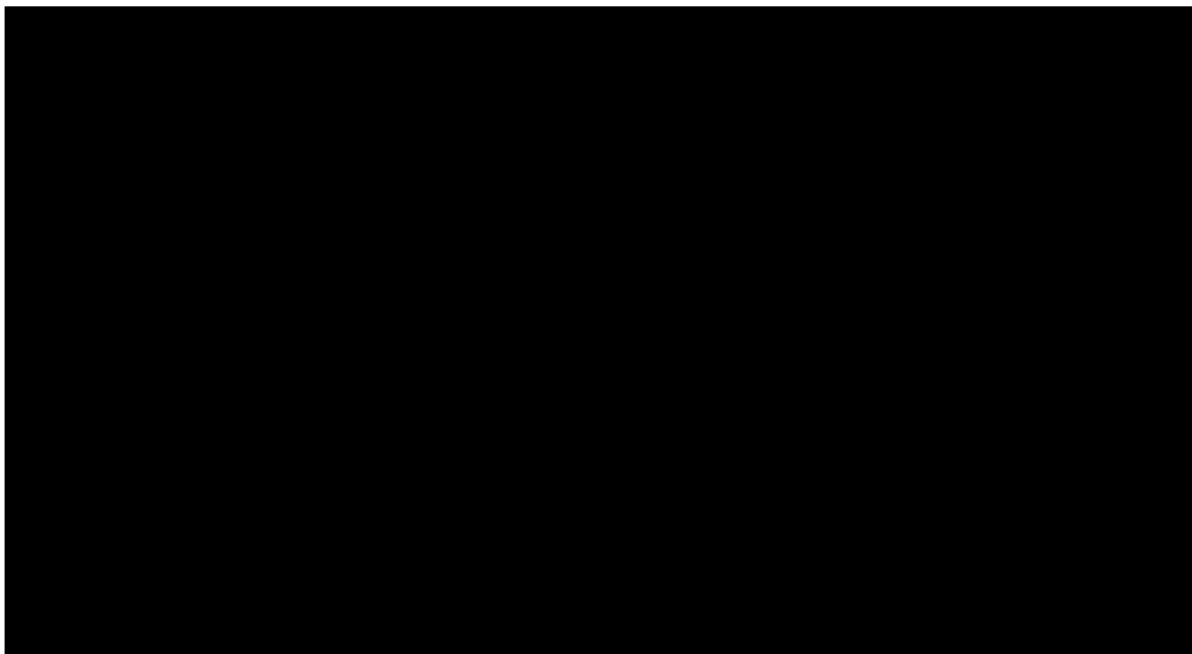
Zdroj: model nákladovej efektívnosti

Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v ramene BSC v ukazovateli OS, populácia SCHOLAR-1 s 0 % SCT, bez zohľadnenia všeobecnej mortality



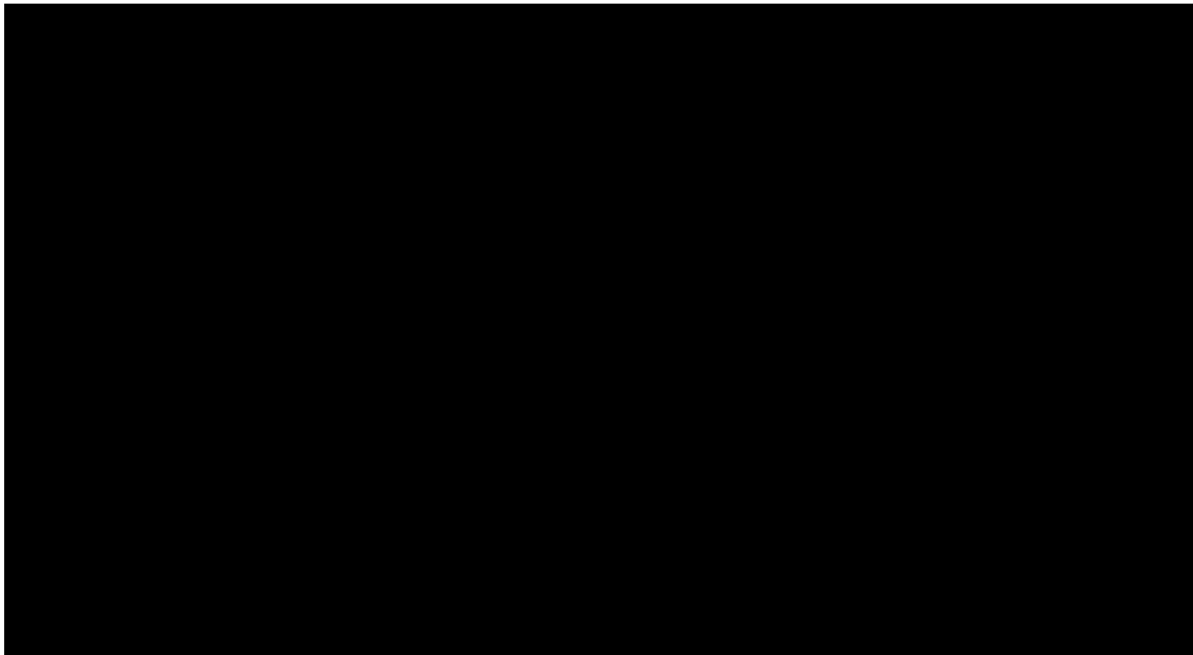
Zdroj: model nákladovej efektívnosti

Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene BSC v ukazovateli OS, populácia SCHOLAR-1 so 100 % SCT, bez zohľadnenia všeobecnej mortality



Zdroj: model nákladovej efektívnosti dodaný DR

Obrázok 7: Prehľad kriviek OS a PFS pre axi-cel a BSC v preferovanom nastavení podľa NIHO, so zohľadnením všeobecnej mortality a SMR



Zdroj: model nákladovej efektívnosti – úprava podľa NIHO

Prežívanie bez progresie

Krivka PFS pre axi-cel je modelovaná pomocou štandardnej parametrizácie, pričom v základnom scenári je zvolená Gompertz distribúcia. V analýze scenárov je možné zvoliť pre krivku PFS aj MCM alebo spline model. Hodnoty AIC a BIC pre jednotlivé parametrizácie axi-cel sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 17), grafické znázornenie parametrizácií je na obrázku nižšie (Obrázok 8). Krivka PFS pre BSC je naviazaná na krivku OS pre BSC pomocou pomeru kriviek OS a PFS pre axi-cel, t.j. u komparátora predpokladá DR rovnaký vzťah medzi OS a PFS ako u axi-celu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s výraznou neistotou z dôvodu použitia krátkodobých dát zo štúdie ZUMA-1. Neistotu tiež spôsobuje odvodenie PFS krivky pre BSC. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

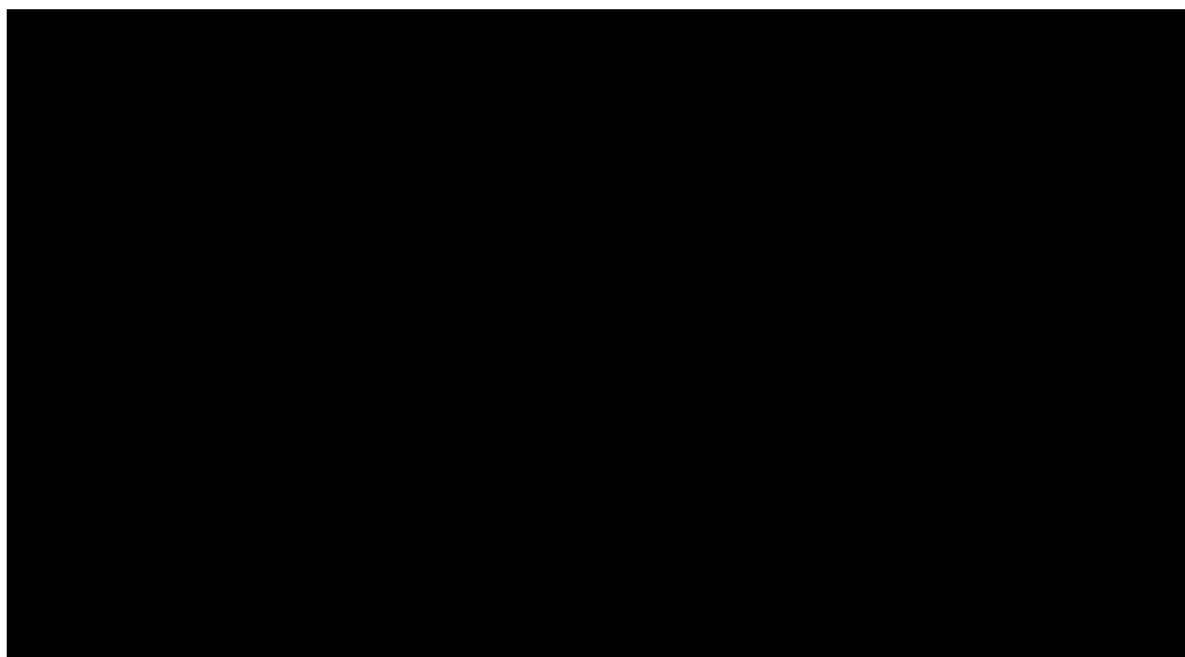
- Za najväčší zdroj neistoty v modeli považujeme nedodanie novších než 24-mesačných dát k PFS zo ZUMA-1, ktoré bližšie diskutujeme v časti 5.2.3.
- V ramene axi-cel bola štandardná parametrizácia pomocou Gompertz funkcie akceptovaná aj v NICE hodnotení. NICE konštatoval, že Gompertz distribúcia ako jediná dosahuje očakávané plató, preto ostatné parametrizácie nie sú vhodné. V dôsledku toho, že pri modelovaní celkového prežívania aj napriek neistote akceptujeme predpoklad o dosiahnutí vyliečenia u ■ % pacientov je pre konzistenciu predpoklad o dosiahnutí plató v PFS, a tým pádom použitie Gompertz distribúcie akceptovateľné. V analýze scenárov NICE skúma aj vplyv nastavenia Gamma parametrizácie, ktorá má 2. najlepší štatistický fit a je menej priaznivá. Potenciálne nastavenie tejto parametrizácie by zvýšilo ICUR pre axi-cel vs BSC o 10,5 tis. eur/QALY.
- Hoci NICE akceptoval nastavenie, konštatoval, že by preferoval použitie MCM modelu aj pri PFS, za účelom zachovania konzistencie s prístupom v modelovaní OS.
- Vzhľadom na to, že v SCHOLAR-1 neboli zbierané PFS dáta, je prístup pri odvodení PFS krivky BSC akceptovateľný. Toto nastavenie akceptoval aj NICE, napriek tomu, že bolo spojené s neistotou.

Tabuľka 17: Hodnoty AIC a BIC pre PFS, AC, štandardná parametrizácia

Model	N	AIC	BIC
exponential	108	■	■
Weibull	108	■	■
Gompertz	108	■	■
loglogistic	108	■	■
lognormal	108	■	■
Gen. gamma	108	■	■

Zdroj: model nákladovej efektívnosti dodaný DR

Obrázok 8: Parametrizácie PFS axi-cel (so zohľadnením všeobecnej mortality, bez SMR)



Zdroj: model nákladovej efektívnosti dodaný DR

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Model nepočíta s vyprchaním prínosu pri intervencii ani komparátore.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Dané nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s výraznou neistotou. Pri modelovaní OS krivky pre axi-cel DR predpokladá, že ■ % pacientov sa vylieči, teda že efekt liečby axi-celom bude dlhodobý. Tento predpoklad je však založený na relatívne krátkodobých dátach (min. sledovanie 60 mesiacov), a preto je spojený s neistotou.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil základné hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18), v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie ZUMA-1 (data cutoff August 2017), zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, následne boli údaje prepočítané na EQ-5D-3L. Z dodaného FER a modelu nie je zrejmé akým spôsobom boli hodnoty utility odvodené. Z popisu v NICE hodnotení vyplýva, že dáta pochádzali iba z užšej skupiny (34 zo 108) pacientov v ZUMA-1. V ramene axi-cel bol jednorázovo v prvom cykle aplikovaný pokles utility z dôvodu nežiaducich účinkov pri liečbe axi-celom a lymfodeplečnej terapii v hodnote -0,03 (Tabuľka 19). Po 2 rokoch v stave *pred progresiou* sa predpokladá návrat utility na úroveň bežnej populácie (vzhľadom na vek a pohlavie), podľa publikácie Janssen et. al. [75].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s neistotou z dôvodu predpokladu o návrate na úroveň kvality života bežnej populácie po 2 rokoch a z dôvodu nedostatočného vysvetlenia zdrojových dát. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty utilít v jednotlivých ZS a disutility z dôvodu NÚ sú v súlade s hodnotami, ktoré akceptoval NICE. NICE upozorňuje na to, že DR nevysvetlil prečo dáta pochádzajú z výrazne užšej skupiny pacientov ZUMA-1, ani neuviedol podrobnejší spôsob výpočtu utilít v jednotlivých ZS. Máme za to, že tento postup je spojený s neistotou.
- NICE v prvom hodnotení upozorňuje na neistotu spojenú s predpokladom, že pacienti po 2 rokoch v stave bez progresie budú mať kvalitu života ako všeobecná populácia. NICE upozorňuje najmä na to, že u týchto pacientov model predpokladá zvýšenú mortalitu voči všeobecnej populácii (viď SMR = 1,09), ktorá by sa mala prejavovať aj v zhoršení kvality života [38, str. 453]. V analýze scenárov preto DR v podaní pre NICE násobí utilitu všeobecnej populácie koeficientom 0,9 (arbitrárne zvolený). Takéto nastavenie v SK modeli by zvýšilo ICUR pre axi-cel vs. BSC o 12,7 tis. eur/QALY. NICE však akceptoval základné nastavenie DR s predpokladom o rovnakej utilite ako pri bežnej populácii.
- DR v prvých dvoch rokoch neaplikuje zníženie utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku, avšak úprava by mala zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 18: Základné hodnoty utilít pre jednotlivé stavy

Zdravotný stav	Utilita (ZUMA-1)
PF	0,72
PD	0,65

Zdroj: [1]

Tabuľka 19: Pokles utility z dôvodu nežiaducich účinkov pri liečbe axi-celom

Nežiaduci účinok (NÚ)	Podiel	Pokles utility	Trvanie (v dňoch)
Anémia	41 %	0,12	14
Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)	13 %	0,72	4
Encefalopatia	21 %	0,15	9
Febrilná neutropénia	46 %	0,15	6
Hypofosfatémia	11 %	0,15	16
Hypotenzia	11 %	0,15	5
Leukopénia	15 %	0,15	21
Pokles počtu lymfocytov	19 %	0,15	64
Neutropénia	48 %	0,09	47
Pokles počtu neutrofilov	28 %	0,15	17
Pokles počtu krvných doštičiek	13 %	0,11	50
Pyrexia	12 %	0,11	2
Trombocytopenia	23 %	0,11	63
Pokles počtu bielych krviniek	27 %	0,15	40
Celkový pokles utility			- 0,03

Zdroj: [1]

5.2.6. Náklady

V aktualizovanom modeli boli všetky náklady súvisiace s ústavnou zdravotnou starostlivosťou aktualizované podľa DRG sadzieb na rok 2023.

Náklady na liečbu

Náklady na liečbu axi-celom v modeli pozostávajú z nákladov na samotný liek a ďalších nákladov súvisiacich s podaním lieku. Yescarta sa podľa SPC podáva ako jednorázová infúzia, ktorej predchádza samotný odber lymfocytov (leukaferéza), ich úprava a namnoženie v špecializovanom laboratóriu a 3 dni pred podaním axi-celu aj 3-dňová lymfodeplečná terapia (cyklofosamid + fluradabín). Celkové náklady na ústavnú liečbu liekom Yescarta predstavujú 344 887,00 eur. Podrobný výpočet celkových nákladov je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 20). Náklady na jednotlivé kroky liečby sú prenášobené koeficientmi získanými z klinickej štúdie ZUMA-1, ktorými DR zohľadnil skutočnosť, že nie všetci pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu (119 pacientov) alebo lymfodeplečnú terapiu (110 pacientov) dostanú axi-cel (108 pacientov) a že niektorým pacientom môže byť axi-cel opätovne

podaný (9,26 % pacientov). Pri nákladoch na opakovaného podanie DR nezohľadňuje cenu lieku, iba náklady na lymfodeplečnú terapiu a hospitalizáciu. Náklady na BSC pozostávajú z váženého priemeru nákladov na 4 režimy – GEM, GEM-P, RVP, RGVCV (Tabuľka 21).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**, upravili sme náklady na BSC, ostatné nastavenia akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa DR BSC pozostáva zo 4 režimov – GEM, GEM-P, RVP a RGVCV (Tabuľka 21). Oslovený klinický odborník uviedol iné zloženie komparátora, než je použité v modeli, a to $R \pm ICE$ alebo $R \pm DHAP$ alebo $R \pm GDP$ (bližšie v časti 3.2.1). Vzhľadom na to, že nie je známy presný podiel jednotlivých režimov ktoré sú používané v praxi na Slovensku, v rámci konzervatívneho prístupu sme náklady na BSC upravili pre prípad, že by 100 % pacientov užívalo najlacnejší režim – GDP (Tabuľka 22). Táto zmena zvýšila ICUR o 0,9-tisíc eur/QALY.
- DR pri výpočte nákladov na BSC počíta iba s jednou hospitalizáciou. Na základe diskusie s klinickým odborníkom však predpokladáme, že pacienti sú hospitalizovaní v každom cykle počas liečby jednotlivými režimami a zároveň môžu byť opakovane hospitalizovaní aj v rámci jedného cyklu, z dôvodu nežiaducich účinkov alebo iných komplikácií. Máme za to, že toto nastavenie spôsobuje neistotu, avšak ide o konzervatívny prístup, keďže znižuje náklady na komparátor.
- DR v modeli započítal náklady na opakované podanie axi-celu pre 9,26 % pacientov. V týchto nákladoch však nie sú započítané náklady na samotný liek. V rámci e-mailovej komunikácie sme DR požiadali o vysvetlenie postupu a úhrady za liek Yescarta v prípade opakovaného podania. DR v odpovedi uviedol, že v modeli v základnom scenári nepočítal s opakovaným podaním axi-celu, čo však nie je v súlade s predloženým modelom. Nezahrnutie opakovaného podania odôvodňuje tým, že v štúdiu ZUMA-1 bolo opakované podanie narušením protokolu a v praxi sa nepredpokladá. Zároveň DR uviedol, že v prípade opakovaného podania sú náklady na liek Yescarta nulové.

Tabuľka 20: Náklady na podanie axi-celu

	Celkové náklady [€]	Náklady na výkon/liečbu [€]	Koeficient zo ZUMA-1
1. Leukaferéza	3 974,91	3 607,48 (výkon a hospitalizácia)	1,102
2. Lymfodeplečná terapia (CyF + Flu)	3 533,14	2869,77 (hospitalizácia/podanie) 599,14 (úhrada za CyF + Flu)	1,019
3. Axi-cel	335 925,49	323 697,04 (úhrada DR za axi-cel) 12 228,45 (hospitalizácia/podanie)	
4. Opakované podanie axi-celu	1 453,46	2869,77 (lymfodeplečná terapia vrátane Cyf+Flu) 12 228,45 (hospitalizácia/podanie axi-cel)	9,26 %
SPOLU		344 887,00 €	

Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu

Tabuľka 21: Náklady a zloženie komparátora BSC podľa DR

Režim	Zastúpenie	Náklady na 1 cyklus	Počet cyklov	Náklady
GEM	25 %	370,6 €	3	1 111,8 €
GEM-P	25 %	443,3 €	3	1 329,9 €
RGVCV	25 %	1 259,5 €	6	7 556,9 €
RVP	25 %	1 353,9 €	3	4 061,8 €
Vážený priemer režimov				3 515,1 €
+ náklady na hospitalizáciu				2 869,8 €
Celkové náklady na BSC				6 384,8 €

Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu

Tabuľka 22: Náklady na BSC podľa NIHO - konzervatívne nastavenie (100 % GDP)

Režim	Zastúpenie	Náklady na 1 cyklus	Počet cyklov	Celkové náklady
GDP	100 %	177,16 €	6	1 063,0 €
+ náklady na hospitalizáciu				2 869,8 €
Celkové náklady na GDP				3 932,7 €

Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu

Náklady na nežiaduce účinky

DR predpokladá pri liečbe axi-celom náklady na liečbu CRS a na podanie intravenózneho imunoglobulínu (IVIG) v prípade výskytu aplázie B-buniek. Pri výpočte nákladov na liečbu CRS sa predpokladá 17 % pacientov liečených tocilizumabom a náklad na hospitalizáciu vo výške 2 399,87 eur, teda výsledný vážený náklad je 407,98 eur. Náklad na CRS je započítaný jednorazovo v 1. cykle. Náklady na IVIG sú uvedené v tabuľke nižšie. V základnom scenári náklady na IVIG vstupujú do nákladov po dobu 12 mesiacov. DR uvádza, že náklady na ostatné nežiaduce účinky sú započítané v rámci nákladov na hospitalizáciu.

Tabuľka 23: Náklady na IVIG

podiel pacientov s hypogammaglobulinemiou	
podiel pacientov liečených IVIG	
frekvencia dávkovania (týždne)	
priemerné trvanie liečby (mesiace)	
mesačný náklad na liečbu IVIG	
vážený priemerný mesačný náklad na hypogammaglobulinemiou	

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. V NICE-preferovanom nastavení bol na základe dát zo SACT upravený podiel pacientov užívajúcich IVIG na 16 % a trvanie liečby na 9,5 mesiacov, [38, s. 300]. Takáto úprava by však mala nevýznamný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.

Náklady na následnú liečbu

Časti pacientov v oboch ramenách je následne podaná alogénna SCT. V základnom nastavení modelu sa predpokladá následná SCT u 3 % po axi-celi a 41 % pacientov po BSC. Náklady na SCT (Tabuľka 24) sú započítané v prvom cykle.

Tabuľka 24: Náklady na aloSCT

Liečba	Náklad na aloSCT (kód A04B)	Podiel pacientov s aloSCT	Vážené náklady na SCT
axi-cel	75 170,21 €	3 %	2 088,06 €
BSC		41 %	31 187,64 €

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Upravili sme podiel pacientov s aloSCT v ramene BSC a opravili sme chybu vo výpočte. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vzhľadom na úpravu populácie v SCHOLAR-1, ktorú preferoval NICE a ktorú bližšie opisujeme v časti 5.2.3. sme upravili podiel pacientov s SCT v ramene BSC pri výpočte nákladov na 10 %. Úprava podielu pacientov s SCT má vplyv aj na priebeh OS a PFS kriviek BSC (zhoršuje prežívanie), pri započítaní oboch efektov, t.j. pri znížení nákladov na BSC a znížení prínosu BSC prichádza k zníženiu ICUR o 35 tis. eur/QALY.
- Vo výpočte nákladov na aloSCT bola technická chyba v odkaze na bunku, v dôsledku ktorej sa započítavali mierne nižšie náklady (75 170 eur namiesto 75 562,43 eur). Výpočet sa odkazoval na inú bunku, než v ktorej boli uvedené náklady na aloSCT podľa DR. Oprava tejto chyby znižuje ICUR o 69 eur/QALY.

Ostatné náklady

DR v modeli počíta s nákladmi na monitoring pacienta v závislosti od liečby, pričom od 3. roku v stave PF počíta DR s nulovými nákladmi na monitoring pri oboch liečbach.

Tabuľka 25: Náklady na monitoring pacienta v závislosti od liečby a stavu

Zdravotný stav	náklady/mesiac	
	axi-cel	BSC
PF	347,63 €	284,79 €
PD	1 283,53 €	1 283,53 €

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. DR z pohľadu NIHO nedostatočne vysvetlil predpoklad nulových nákladov na stav PF po 2 rokoch, preto je nastavenie spojené s neistotou. Na základe hodnotenia NICE ho však akceptujeme.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli vzhľadom na spôsob výroby a podania lieku nepočíta s nákladmi na odpad.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Vzhľadom na spôsob výroby lieku a jeho podania nie je potrebné počítať s dodatočnými nákladmi na nespotrebovanú časť liečiva.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a FER

DR predložil ekonomický model, ktorého výsledok sa prepočítava priamo, bez potreby použitia makra. Model z dôvodu jednoduchosti štruktúry prepočítava výsledok do zopár sekúnd. Celkovo je model relatívne prehľadný, avšak pri jeho aktualizácii neboli vysvetlené viaceré nové nastavenia. DR vo FER vôbec nevysvetlil niektoré aspekty modelu (ako napríklad prístup k mixture cure modelovaniu, zohľadnenie všeobecnej mortality, a pod.), čo sťažovalo jeho pochopenie. Zároveň DR vo FER uvádza niektoré chybné údaje, ktoré nie sú v súlade s modelom nákladovej efektívnosti.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach OS zo ZUMA-1 s minimálne 60-mesačným sledovaním a PFS s minimálne 24-mesačným sledovaním (dodaný v odpovedi na výzvu č. 1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Axi-cel je v základnom scenári nákladovo efektívny voči BSC s ICUR 146 509 eur/QALY pri prahovej hodnote 181,1-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 26: Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	axi-cel	BSC
Roky života (nediskontované)		
Roky života (diskontované)		
QALY	4,63	2,44
Náklady		
Podanie axi-cel	344 187 €	0 €
BSC (liečba)	0 €	3 012 €
Náklady na ostatnú ZS	16 690 €	9 163 €
Náklady na SCT	2 084 €	31 124 €
Náklady na NÚ	1 213 €	0 €
Spolu	364 174 €	43 300 €
Axi-cel vs. BSC		
Inkrementálne QALY		2,19
Inkrementálne náklady		320 875 €
ICUR		146 509 € / QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		181 086 €

*doplnené NIHO

Zdroj: [1]

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že axi-cel je nákladovo efektívny voči komparátoru BSC 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):

- Upravili sme podiel pacientov v ramene BSC, ktorí podstúpia následnú SCT zo 41 % na 10 %. Táto zmena mala vplyv na prínosy aj náklady.
- Upravili sme zloženie komparátora s ním súvisiace náklady. V rámci konzervatívneho prístupu predpokladáme náklady na najlacnejší režim – GDP.
- Opravili sme chybu pri výpočte nákladov na SCT.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, axi-cel dosahuje ICUR voči SCT na úrovni 112 140 eur/QALY, a teda je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 181 086 eur/QALY).

Tabuľka 27: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	axi-cel	BSC
Roky života (nediskontované)		
Roky života (diskontované)		
QALY	4,63	1,52
Náklady		
Podanie axi-cel	344 187 €	0 €
BSC (liečba)	0 €	904 €
Náklady na ostatnú ZS	16 690 €	6 242 €
Náklady na SCT	2 095 €	7 541 €
Náklady na NÚ	1 213 €	0 €
Spolu	364 185 €	14 687 €
Axi-cel vs BSC		
Inkrementálne QALY		3,12
Inkrementálne náklady		349 498 €
ICUR		112 140 € / QALY
Prahová hodnota – násobok *		10
Prahová hodnota – v eur *		181 086 €

*doplnené NIHO

Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu nákladovej efektívnosti

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

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

Tabuľka 28: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. V prípade, že požadovaná výška úhrady 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 kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z požadovanej výšky úhrady. Detailnejšiu diskusiu o neistote uvádzame v bodoch nižšie:

- Najväčším zdrojom neistoty v modeli je použitie krátkodobých (24-mesačných) výsledkov pre PFS axi-celu zo štúdie ZUMA-1. DR novšie dáta ani po výzve nedodal, pričom sa odvolal na rozdielnu metodiku zberu dát od 24. mesiaca, keďže zber dát k PFS bol podľa protokolu plánovaný iba do 24. mesiaca. Na základe krátkodobých výsledkov nie je možné overiť predpoklad o dosiahnutí plató pri PFS od približne 24. cyklu.
- DR pri modelovaní prežívania na axi-cel predpokladá, že veľká časť (■ %) pacientov sa vylieči. Tento predpoklad je spojený s neistotou, keďže vychádza iba z 5-ročných výsledkov sledovania v ZUMA-1 a aplikuje sa na celý horizont modelovania (44 rokov). DR tiež v modeli nepočíta so žiadnym vyprchaním prínosu axi-celu.
- DR neuskutočnil formálne nepriame porovnanie medzi štúdiami ZUMA-1 a SCHOLAR-1. Populácia SCHOLAR-1 síce bola prispôbená vylúčením pacientov s ECOG 2-4, neznámym ECOG a primárnou refrakteritou, aby lepšie odrážala populáciu v ZUMA-1, avšak rozdiely v charakteristikách populácií neboli ďalej upravené. Porovnanie tiež neobsahovalo žiadne vyjadrenie neistoty pri relatívnej účinnosti axi-cel vs. BSC. Kvalita dôkazu pre odvodenie krivky OS pre BSC je preto nízka.
- DR vzhľadom na nedostatok dát k PFS pre BSC odvodzuje krivku PFS pre BSC na základe pomeru kriviek PFS a OS pre axi-cel. Toto nastavenie je tiež spojené s neistotou.
- Zdrojom pre utility a NÚ je užšia populácia zo ZUMA-1, v ktorej je iba 34 zo 108 pacientov. DR nevysvetlil prečo dáta pochádzajú z užšej populácie, ani podrobnejšie nevysvetlil spôsob výpočtu utilít, čo spôsobuje neistotu.
- Neistota je spojená s predpokladom, že kvalita života pacientov v stave pred progresiou sa po 2 rokoch vráti na úroveň kvality života bežnej populácie.
- DR pri nákladoch na BSC nepočíta s opakovanými hospitalizáciami počas liečby jednotlivými režimami. Toto nastavenie je spojené s neistotou, avšak ide o konzervatívny prístup.
- Neistota je spojená aj s predpokladom, že po 2 rokoch v stave bez progresie majú pacienti nulové náklady na monitoring/zdravotnú starostlivosť.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení axi-cel pri požadovanej výške úhrady 323 697 eur za balenie lieku v ústavnej zdravotnej starostlivosti spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DR predložil ekonomický model založený na výsledkoch v OS pri minimálne 60-mesačnom sledovaní zo štúdie ZUMA-1. V predloženom základnom scenári podľa DR dosiahol ICUR 146 509 eur/QALY, čiže spĺňal legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. V nastavení podľa NIHO preukázal axi-cel klinický prínos voči štandardu liečby BSC (+2,19 QALY), pričom dosiahol ICUR vo výške **112 140 eur/QALY**. Axi-cel pri požadovanej výške úhrady a prahovej hodnote 181,1 tis. eur/QALY spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

Výsledok je spojený so strednou mierou neistoty, najmä z dôvodu predpokladu dlhodobého vyliečenia pacientov a použitia krátkodobých dát k PFS axi-celu. 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 ■ eur.

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

Sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za liek Yescarta odhadujeme na **7,64 mil. eur** v treťom roku (25. – 36. mesiac) od predpokladaného dátumu kategorizácie v júli 2023. Uvedený odhad sa týka požadovanej úhrady vo výške 323 697 eur za balenie. Spolu so súvisiacimi nákladmi pred/počas podania lieku dosiahnu náklady VZP za toto obdobie výšku **8,16 mil. eur**. Čistý dopad na VZP po zarataní nahrádzanej liečby v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške **7,92 mil. eur**. Odhad je spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti vhodnej populácie.

Pri splnení nami odporúčanej zľavy z dôvodu neistoty bude sumárna úhrada VZP za liek Yescarta v tretí rok od kategorizácie vo výške **mil. eur**. Spolu so súvisiacimi nákladmi pred/počas podania lieku dosiahnu náklady VZP za toto obdobie výšku **mil. eur**.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Do cieľovej populácie DR zahrnul pacientov s R/R DLBCL alebo PMBCL, ktorí sú v 3. a vyšších líniiach liečby vhodní na CAR-T terapiu axi-celom. Podrobnejší popis odvodenia veľkosti cieľovej populácie je v časti 3.1.1. DR predpokladá zaradenie lieku Yescarta do ZKL v roku 2023, avšak bez bližšie špecifikovaného dátumu, tzn. že náklady na liečbu sú rátané pre všetkých pacientov vhodných v danom roku na liečbu axi-celom a nie iba úmerná časť z nich. Podľa SPC je liek Yescarta podávaný jednorázovo, avšak opätovné podanie axi-celu dostalo v klinickej štúdií ZUMA-1 približne 9 % pacientov. Išlo o pacientov, ktorí na začiatku reagovali na liečbu, avšak následne progredovali po aspoň 3 mesiacoch od prvej dávky axi-celu [67]. Po kategorizácii DR predpokladá 100 %-nú penetráciu trhu.

Podľa odhadu, DR v základnom scenári predpokladá relatívne rovnomerný ročný nárast pacientov vhodných na liečbu axi-celom s iba mierne zvyšujúcim sa trendom (Tabuľka 2). Yescarta sa podľa SPC podáva ako jednorazová infúzia, ktorej predchádza samotný odber lymfocytov (leukaferéza), ich úprava a namnoženie v špecializovanom laboratóriu a 3 dni pred podaním axi-celu aj 3-dňová lymfodeplečná terapia (cyklofosamid + fluradabín). Celkové náklady na ústavnú liečbu liekom Yescarta, ktoré DR používa v analýze dopadu na rozpočet predstavujú 373 669,04 eur.

Podrobný výpočet celkových nákladov, ktoré DR používa v analýze nákladovej efektívnosti (časť 5) je uvedený v Tabuľka 20. Náklady na jednotlivé kroky liečby sú prenasobené koeficientmi získanými z klinickej štúdie ZUMA-1, ktorými DR zohľadnil skutočnosť, že nie všetci pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu (119 pacientov) alebo lymfodeplečnú terapiu (110 pacientov) dostanú axi-cel (108 pacientov) a že niektorým pacientom môže byť axi-cel opätovne podaný (9,26 % pacientov).

Pre modelovanie nákladov na komparátor (BSC) DR predpokladal, že pacienti budú liečení maximálne po dobu 5 mesiacov. DR používa rovnaké zloženie BSC ako v modeli nákladovej efektívnosti. Celkové náklady na BSC na 1 pacienta sú 3 515,07 eur.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 29: Výsledky analýzy dopadu na rozpočet podľa DR

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	25	25	26	26	27
Náklady na liek Yescarta (vrátane hospitalizácie a leukaferézy)	9 341 726 €	9 341 726 €	9 715 395 €	9 715 395 €	10 089 064 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (BSC)	78 748 €	231 423 €	240 679 €	240 679 €	249 936 €
Čistý dopad na rozpočet	9 253 850 €	9 253 850 €	9 624 004 €	9 624 004 €	9 994 158 €

Zdroj: aktualizovaný FER v [1]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Predložený základný scenár dopadu na rozpočet podľa DR **neakceptujeme**, viaceré aspekty sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

Model dopadu na rozpočet

- DR vo verejnom ani neverejnom podaní nedodal model dopadu na rozpočet. Výsledky analýzy reportuje v aktualizovanom FER lieku v časti 7. Keďže ide o jednorazové podanie lieku a je možné odvodiť výpočet, túto skutočnosť **akceptujeme**, avšak vytvára dodatočnú neistotu pri zhodnotení výsledkov podľa DR.

Cieľová populácia a dátum zaradenia do ZKL

- DR v časti 7 FER o dopade na rozpočet za cieľovú populáciu považuje pacientov s DLBCL alebo PMBCL, ktorých ochorenie relabovalo/bolo identifikované ako refraktérne po minimálne 2 líniiach systémovej liečby a ktorí sú vhodní na CAR-T terapiu axi-celom (Tabuľka 2). Táto populácia je viac opísaná v kapitole 3.1.1. **Neakceptujeme** predpoklad DR o tom, že v roku 2023 začne liečbu axi-celom celkovo 25 pacientov. Odhadovaný počet pacientov je rovnaký aj v roku 2024 a mierne rastie v nasledujúcich rokoch (+ 1 pacient v 2025, + 2 pacienti v 2026 – 2027). Zdá sa preto, že DR predpokladá, že v roku 2023 bude celkovo vhodných na liečbu axi-celom 25 pacientov, bez zohľadnenia predpokladaného dátumu kategorizácie, ktorý v žiadosti neuvádza. Na základe zhodnotenia NIHO je predpokladané zaradenie lieku Yescarta do ZKL reálne najskôr od júla 2023. Z toho vyplýva, že za rok 2023 bude na liečbu vhodných odhadom 13 pacientov, teda pomerná časť z 25.

Náklady na axi-cel a komparátor

- DR v analýze dopadu na rozpočet počíta s celkovými nákladmi na axi-cel vo výške 373 669,04 eur, čo nie je v súlade s nákladmi, ktoré používa v modeli nákladovej efektívnosti a ktorých výpočet uvádza vo FER na str. 32. **Výšku nákladov neakceptujeme**, upravili sme ich podľa NIHO nastavenia v modeli nákladovej efektívnosti. Na základe dát zo ZUMA-1 v modeli dopadu na rozpočet počítame s tým, že 91 % pacientov, ktorí podstúpia leukaferézu dostane liek Yescarta. V modeli tiež počítame s nákladmi na hospitalizáciu a lymfodeplečnú terapiu pri 9% pacientoch s opakovaným podaním lieku.
- DR v projektovanom dopade na rozpočet počíta s nákladmi na BSC v zložení GEM ± P, RGCVP a RVP, ktoré sú odvodené vo farmako-ekonomickom modeli dodanom cez neverejné podania. Zahrnutie vyššie uvedených režimov **neakceptujeme**, za komparátor v NIHO nastavení považujeme BSC so zastúpením R ± ICE, R ± GDP a R ± DHAP. Náklady na komparátor sme preto upravili, pričom počítame s rovnomerným zastúpením daných režimov a maximálnou dĺžkou liečby 5 mesiacov (v závislosti od režimu).

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za liek Yescarta odhadujeme na **7,64 mil. eur** v treťom roku (25. – 36. mesiac) od predpokladaného dátumu kategorizácie v júli 2023. Uvedený odhad sa týka požadovanej úhrady vo výške 323 697 eur za balenie. Spolu so súvisiacimi nákladmi pred/počas podania lieku dosiahnu náklady VZP za toto obdobie

výšku **8,16 mil. eur**. Čistý dopad na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby v treťom roku od zaradenia predpokladáme vo výške **7,92 mil. eur**. Odhad je spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti vhodnej populácie.

Pri splnení nami odporúčanej zľavy z dôvodu neistoty bude sumárna úhrada VZP za liek Yescarta v treťom roku od kategorizácie vo výške **mil. eur**. Spolu so súvisiacimi nákladmi pred/počas podania lieku dosiahnu náklady VZP za toto obdobie výšku **mil. eur**.

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie v ZKL od 1.7.2023

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov	13	25	26	26	27
Náklady na axi-cel spolu pri navrhovanej úhrade DR (súčet 1,2,3,4.A,5)	3 923 280 €	7 846 559 €	8 160 422 €	8 160 422 €	8 474 284 €
Náklady na axi-cel spolu pri odporúčanej úhrade podľa NIHO (súčet 1,2,3,4.B,5)					
1. Náklady na leukaferézu	45 093 €	90 187 €	93 794 €	93 794 €	97 402 €
2. Náklady na lymfodeplečnú chemoterapiu	40 082 €	80 164 €	83 370 €	83 370 €	86 577 €
3. Náklady na podanie axi-celu*	155 215 €	310 430 €	322 847 €	322 847 €	335 264 €
4.A. Náklady na axi-cel (liek) pri navrhovanej úhrade DR	3 672 193 €	7 344 387 €	7 638 162 €	7 638 162 €	7 931 938 €
4.B. Náklady na axi-cel (liek) pri odporúčanej úhrade podľa NIHO					
5. Náklady na BSC pre pacientov, ktorí po leukaferéze spogredujú (nedostanú Yescarta)	10 696 €	21 392 €	22 248 €	22 248 €	23 103 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	115 711 €	231 423 €	240 679 €	240 679 €	249 936 €
1. Náklady BSC	79 839 €	159 678 €	166 065 €	166 065 €	172 453 €
2. Náklady na podanie BSC	35 872 €	71 744 €	74 614 €	74 614 €	77 484 €
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade DR	3 807 568 €	7 615 137 €	7 919 742 €	7 919 742 €	8 224 348 €
Čistý dopad pri odporúčanej úhrade podľa NIHO					

*zahŕňa aj náklady na opakované podanie

Zdroj: výpočet NIHO na základe vlastného modelu

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, zaradenie v ZKL od 1.6.2023

Rok	1 - 12 mesiacov (07/2023 - 06/2024)	13 - 24 mesiacov (07/2024 - 06/2025)	25 - 36 mesiacov (07/2025 - 06/2026)
Počet pacientov	25	25	26
Náklady na axi-cel spolu pri navrhovanej úhrade DR (súčet 1,2,3,4.A)	7 846 559 €	8 003 490 €	8 160 422 €
Náklady na axi-cel spolu pri odporúčanej úhrade podľa NIHO (súčet 1,2,3,4.B)			
1. Náklady na leukaferézu	90 187 €	91 991 €	93 794 €
2. Náklady na lymfodeplečnú chemoterapiu	80 164 €	81 767 €	83 370 €
3. Náklady na podanie axi-celu*	310 430 €	316 638 €	322 847 €
4.A. Náklady na axi-cel (liek) pri navrhovanej úhrade DR	7 344 387 €	7 491 274 €	7 638 162 €
4.B. Náklady na axi-cel (liek) pri odporúčanej úhrade podľa NIHO			
5. Náklady na BSC pre pacientov, ktorí po leukaferéze spogredujú (nedostanú Yescarta)	21 392 €	21 820 €	22 248 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	231 423 €	236 051 €	240 679 €
1. Náklady BSC	159 678 €	162 872 €	166 065 €
2. Náklady na podanie BSC	71 744 €	73 179 €	74 614 €
Čistý dopad pri navrhovanej úhrade DR	7 615 137 €	7 767 439 €	7 919 742 €
Čistý dopad pri odporúčanej úhrade podľa NIHO			

*zahŕňa aj náklady na opakované podanie

Zdroj: výpočet NIHO na základe vlastného modelu

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)

Dostupné klinické dáta poukazujú na prínosy axi-celu v ukazovateľoch PFS a OS oproti štandardne využívanej podpornej liečbe, no presnú mieru nie je možné bez zataženia značnou neistotou stanoviť, najmä z dôvodu nutnosti využitia nepriameho porovnania. Napriek tomu to môže mať pozitívny dopad aj na celkový zdravotný stav pacientov a ich blízkych. Neboli identifikované potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie lieku Yescarta do systému. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník uvádza, že v danej indikácii neexistuje liečebná alternatíva. Dodáva, že CAR-T terapia predstavuje potenciálne kuratívny liečebný postup pre veľkú časť refraktérnych pacientov s DLBCL, ktorá však na Slovensku nie je dostupná, čo podľa neho nie je v súlade so štandardnou liečbou v západných krajinách. Zároveň, implementácia liečiva prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta a komunikačné stratégie, hlavne po jeho prepustení z

hospitalizácie po aplikácii CAR-T. Podľa OZ LyL je pacientom po niekoľkých neúspešných líniách liečby ponúknutá iba udržiavacia liečba a pacienti, ktorí nedostanú liečbu v zahraničí rýchlo umierajú. Klinický odborník dodáva, že časť pacientov je liečených v Česku na formulár S2. Z časových a administratívnych dôvodov sa však niekoľko pacientov k liečbe CAR-T v zahraničí nedostane.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie axi-celu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

OZ LyL aj klinický odborník sa zhodujú, že prekážkou pre pacientov bude dochádzanie na liečbu. Podľa prieskumu LyL z roku 2022 27 % pacientov uviedlo ako bariéru cestovanie za liečbou mimo okresu. Podľa klinického odborníka sa liečba môže podávať na Transplantačnej jednotke Oddelenia onkohematológie I., Kliniky onkohematológie LFUK a NOÚ v Bratislave.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Yescarta je podľa SPC podávaná jednorazovo vo forme infúzie s pacientovi vlastnými upravenými CAR-T bunkami. Podaniu axi-celu predchádza leukaferéza a na 5. - 3. deň pred podaním axi-celu lymfodeplečná terapia (cyklofosamid + fluradabín). Približne hodinu pred podaním axi-celu sa odporúča podať paracetamol a difenhydramín na predchádzanie novej alergickej reakcie. Vzhľadom na inovatívnosť a toxicitu (riziko CRS, prípadne iných nežiaducich účinkov) je potrebné, aby bol pacient počas prvých 10 dní po infúzii denne monitorovaný. Hospitalizácia po dobu 10 dní by sa mala zväziť pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach [27, 28, 29, 30].

V klinickej praxi má liečba axi-celom nahradiť BSC zloženú z liečebných režimov, ktoré neboli v predchádzajúcich líniách liečby použité. Celková záťaž na nemocnice sa kategorizáciou lieku Yescarta z dlhodobého hľadiska zníži. Prvým aspektom je fakt, že Yescarta má byť podávaná iba v jednom centre na Slovensku, z čoho ale vyplýva zvýšená záťaž na presun pacientov. Ďalej, v dôsledku zlepšeného prežívania pacientov a straty nutnosti dochádzať do nemocnice v pravidelných intervaloch (ako tomu bolo pri liečbe BSC) sa v konečnom dôsledku zníži záťaž na pacientov aj nemocnice.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať hematológ alebo onkológ. Hradenie liečby je viazané na predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne a môže sa podávať iba v kvalifikovanom pracovisku.

Klinický odborník uvádza, že liečba má byť indikovaná hematológom alebo onkológom a podávaná v hematologických centrách (ktoré realizujú transplantáciu kmeňových buniek) trénovaným personálom na liečbu hematologických malignít a s tým spojených komplikácií.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Respondentky OZ LyL (pacientky, ktoré absolvovali liečbu v Česku) uviedli, že rozdiel v kvalite života je rok po podaní lieku diametrálne odlišný. Jedna pacientka uviedla, že vďaka terapii jej pominula bolesť krížov, ktorá jej znemožňovala pohyb. Ďalšia pacientka oceňuje tolerovateľnosť génovej terapie v porovnaní s transplantáciou. Očakávania, ktoré majú pacienti od novej liečby sú podľa OZ LyL najmä vyliečenie sa, zlepšenie kvality života, nižšia toxicita liečby, či dlhšie prežívanie.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa OZ LyL je v súčasnosti pacientom vo vyšších líniách liečby podávaná len udržiavacia terapia a strácajú nádej na vyliečenie. Klinický odborník uvádza, že pacientom so zlým výkonnostným stavom alebo závažnými

komorbiditami nie je podávaná vysoko dávková agresívna chemoterapia. Zároveň majú pacienti (či už z dôvodu zlého zdravotného stavu, alebo kvôli miestu bydliska) problém dochádzať na liečbu.

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

Respondentka OZ LyL, ktorá je v produktívnom veku uviedla, že pred terapiou robila fyzicky namáhavú prácu, no v dôsledku ochorenia toho už ďalej nie je schopná (poškodenie kostrovej sústavy). V súčasnosti je na invalidnom dôchodku no nebráni sa fyzicky nenamáhavej práci. Ostatné respondentky sú v dôchodkovom veku. Jedna z nich uvádza, že si vďaka génovej terapii môže aj naďalej užívať rodinný život a aktívne sa venovať svojim záľubám a hlavne byť samostatná. Aj prvý slovenský pacient, ktorý dostal túto liečbu sa vrátil opäť do pracovného života. OZ LyL zároveň uvádza, že pacienti vhodní na génovú terapiu sú značne predliečení a veľmi vyčerpaní.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

OZ LyL uvádza, že 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 bude manažované predchádzanie nežiadúcich účinkov.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [29]

Liek Yescarta sa má podávať iba dospelým pacientom (bezpečnosť a účinnosť lieku Yescarta u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené) v autológnom použití. Pred začiatkom liečby sa musí overiť gravidita žien vo fertiltom veku. Yescarta sa neodporúča podať gravidným ženám nakoľko nie je známe, či dokážu transdukované bunky prejsť cez placentu. Na základe mechanizmu účinku však môžu spôsobiť fetálnu toxicitu vrátane lymfocytopénie B-lymfocytov. Nie je známe, či sa liek Yescarta vylučuje do ľudského mlieka alebo sa prenáša na dojčené dieťa. Dojčiace ženy musia byť poučené o potenciálnom riziku pre dojčené dieťa.

Bezpečnosť imunizácie so živými vírusovými vakcínami počas alebo po liečbe liekom Yescarta sa neskúmala. V rámci preventívneho opatrenia sa očkovanie živými vírusovými vakcínami neodporúča najmenej 6 týždňov pred začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby liekom Yescarta a až do obnovenia imunity po liečbe liekom Yescarta.

U pacientov liečených liekmi cieleňými proti B-bunkám sa môže vyskytnúť reaktivácia HBV, čo v niektorých prípadoch vedie k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti. Pred odberom buniek na výrobu lieku Yescarta sa musí vykonať skrining na vírus hepatitídy B a C a HIV.

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 a spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách odmietnutia poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i udelenie informovaného 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. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Ťažiskovou témou je i 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 a o zmene a doplnení niektorých zákonov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta, ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 – 4, 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 – 6):	Daniel Kozák, M.Sc.
Autor pre klinickú časť (kapitoly 1 – 4, 7):	Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.
Autor pre ekonomickú časť (kapitoly 5 – 6):	Ing. Kristína Královičová
Autor 2 pre ekonomickú časť (kapitola 6):	Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.

Podpora

Interná kontrola:	MUDr. Matej Palenčár	
Klinickí odborníci:	Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ	██████████
Pacientske organizácie:	Lymfoma a Leukémia Slovensko	██████████

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

Majercikova Z., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.; Liečivo axikabtagén ciloleucel (Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej terapie. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 23; 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.

Vyhlásenie

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

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor Yescarta a jeho prílohy; ID konania 26774; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26774>
- [2] Orphan Maintenance Assessment Report Yescarta (Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor); dostupné z odkazu 10/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
- [3] ESMO; Vitolo U et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5) :v91-v102. doi:10.1093/annonc/mdw175. dostupné 10/2022 z odkazu [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31640-0/fulltext#secst0055](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31640-0/fulltext#secst0055)
- [4] Cancer Stat Facts: NHL — Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); dostupné 10/2022 z odkazu <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
- [5] Petković I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma - an overview. Contemp Oncol (Pozn). 2015;19(6):428-435. doi:10.5114/wo.2015.56388.
- [6] Nehaj a kol, MALÍGNE LYMFÓMY; dostupné z odkazu 10/2022; <https://www.unilabs.sk/clanky-invintro/maligne-lymfomy>
- [7] NOR, NCZI; Vývoj incidencie podľa diagnóz (podľa NCZI); Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (Absolútny počet), Pohlavie (ženy, muži), Rok od – do (1997 – 2012), Diagnóza (Difúzny non-Hodkinov lymfóm C83); dostupné 10/2022 z odkazu [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/vyvoj/1997-2012/diagnozy?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\]},%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2012,%22uzemne-clenenie%22:%22Slovensko%22,%22uzemie%22:\[%22Slovensko%22\]},%22diagnoza%22:\[%22C83%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/vyvoj/1997-2012/diagnozy?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22]},%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2012,%22uzemne-clenenie%22:%22Slovensko%22,%22uzemie%22:[%22Slovensko%22]},%22diagnoza%22:[%22C83%22]})
- [8] WHO; GLOBOCAN; Nastavenia kritérií: Compare (Cancer sites), Indicator (Prev.), Time period (5 year), Sex (Both; male; female), age group (15 – 85+), Population (Slovakia); dostupné 10/2022 z odkazu https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=703&key=asr&sex=0&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=3&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1#collapse-group-0-4
- [9] NOR, NCZI; Odhad incidencie zhubných nádorov podľa diagnóz (podľa NCZI); Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (Absolútny počet), Pohlavie (ženy, muži), Rok od – do (2021 – 2030), Diagnóza (Difúzny non-Hodkinov lymfóm C83); dostupné 10/2022 z odkazu [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%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:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22]},%22rok-od%22:2021,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22C83%22]})
- [10] WHO; GLOBOCAN; Nastavenia kritérií: Explore by (Cancer type), Incidence, Both sexes, Population (Slovakia), age groups (0 – 85+); dostupné 10/2022 z odkazu https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?types=0&sexes=0&mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=1&cancers=34&populations=703&age_start=0&scale=log&years=2025
- [11] Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(2):146-171. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.
- [12] Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol. 2018;31(3):209-216. doi:10.1016/j.beha.2018.07.014.
- [13] UpToDate: Freedman SA, Aster CJ. Prognosis of diffuse large B cell lymphoma, 2022; dostupné 10/2022 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
- [14] 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>
- [15] STRATÉGIA LIEČBY MALÍGNYCH LYMFÓMOV Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov Lymfómová skupina Slovenska, 2011, Editori: Plank L a Vranovský A, ISBN: 978-80-970670-0-7.
- [16] Gresák R. Dlhodobá odpoveď s remisiou dosiahnutá pixantrónom v 4. línii liečby u pacienta s relabovaným/refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-non-Hodgkinovým lymfómom. Onkológia 2021/1. https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_01_2020_final-Greksak.pdf
- [17] Kaušitz J, Ondruš D a kol. Špeciálna onkológia Bratislava: SOLEN, s. r. o., knižná edícia MEDUCA, 2020, 712 s. ISBN 978-80-89858-18-7.
- [18] Lymphoma Australia; Diffuse Large B cell lymphoma (DLBCL); dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.lymphoma.org.au/types-of-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/aggressive-fast-growing-b-cell-nhl/diffuse-large-b-cell-dlbcl/>
- [19] 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 10/2022 z odkazu <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma>
- [20] Ballová V., Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, Via pract., 2008, roč. 5 (12):510-513, dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.solen.sk/casopisy/via-practica/difuzny-velkobunkovy-lymfom-b-povodu>

- [21] Lymphoma Australia; Primary Mediastinal B – cell lymphoma (PMBCL); dostupné 10/2022 z odkazu: <https://www.lymphoma.org.au/types-of-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/aggressive-fast-growing-b-cell-nhl/primary-mediastinal-b-cell-lymphoma-pmbcl/>
- [22] Plank L et al. Lymfómová skupina Slovenska, Stratégia liečby malígnych lymfómov (3. vydanie), In Onkol. Supl., ISSN 1337-4435, 1/2018, s. 29-32.
- [23] NCCN guidelines. B-cell lymphomas. Version 5.2022.
- [24] 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 10/2022 z odkazu: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/05/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha-2022-05-08.pdf
- [25] 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.
- [26] Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). Haematologica. 2020;105(2):297-316. Published 2020 Jan 31. doi:10.3324/haematol.2019.229781
- [27] Pang Z, Wang Z, Li F, Feng C, Mu X. Current Progress of CAR-NK Therapy in Cancer Treatment. Cancers (Basel). 2022;14(17):4318. Published 2022 Sep 2. doi:10.3390/cancers14174318.
- [28] SÚKL Edukačný materiál; Yescarta®▼ Disperze pro infuzi (axicabtagenem ciloleucelum) a Tecartus®▼ Disperze pro infuzi (autologní anti-CD19-transdukované CD3+ buňky); Důležité informace o bezpečnosti pro minimalizaci rizika syndromu z uvolnění cytokinů a závažných neurologických nežádoucích účinků pro zdravotnické pracovníky
- [29] EMA; Yescarta – informace o produktu; dostupné 10/2022 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_sk.pdf
- [30] EMA; Kymriah – informace o produktu; dostupné 10/2022 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_sk.pdf
- [31] Cancer Research UK – Paracetamol; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/paracetamol#:~:text=During%20chemotherapy%20treatment%20you%20need,advice%20line%20before%20taking%20paracetamol>
- [32] Diphenhydramine Hydrochloride; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/oncolink-rx/diphenhydramine-hydrochloride-benadryl-r-oral-iv-im-topical>
- [33] Vranovský A., Kolenová A., Súčasná indikácia CAR T-bunkovej liečby, Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):55-61.
- [34] Vranovský A., CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?, Onkológia (Bratisl.) 2020;15(3):190-194.
- [35] Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. Leuk Lymphoma. 2018;59(8):1785-1796. doi:10.1080/10428194.2017.1387905.
- [36] National cancer institute; CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers; použité 10/2022 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
- [37] EMA; RoActemra – informace o produktu; dostupné 10/2022 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_sk.pdf
- [38] NICE; Yescarta – Appraisal consultation committee papers [ID1115]; Technology appraisal guidance [TA559]; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6661404973>, v čase publikácie hodnotenia (03/2023) dostupné na <https://www.nice.org.uk/guidance/ta872/history>
- [39] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2022 – 31.10.2022; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [40] Gemcitabín ADC; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/gemcitabine-accord-100-mg-ml-infuzny-koncentrat-154807.html>
- [41] Metylprednizolón ADC; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/depo-medrol-40-mg-ml-325219.html>
- [42] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; dostupné 03/2023 z odkazu <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [43] Dôvera; Zoznam liekov hradených po predchádzajúcom súhlase poisťovne; dostupné 03/2023 z odkazu: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [44] Rituximab ADC; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/mabthera-1-400-mg-roztok-na-subkutannu-injekciu-915637.html>
- [45] Cyklofosamid ADC; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/endoxan-1000-mg-prasok-na-injekcny-roztok-448911.html>
- [46] Vinkristín ADC; dostupné 10/2022 z odkazu https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/vincristin-teva-vsxp_l0153-530202.html
- [47] Prednizón ADC; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/prednison-20-leciva-716539.html>
- [48] Vinkristín ADC; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/vinblastin-teva-388808.html>
- [49] EMA; EU/3/14/1393: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141393>
- [50] EMA; EU/3/15/1553: Orphan designation for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151553>

- [51] NICE Guidance; Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>
- [52] NICE: final appraisal document, 26.1.2023; dostupné 02/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10951/documents>
- [53] SÚKL; Yescarta; Ceny a úhrady; dostupné 10/2022 z odkazu <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0223073&tab=prices>
- [54] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586. doi:10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [55] UpToDate; The International Working Group response criteria for Hodgkin lymphoma; dostupné 12/2022 z odkazu: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F58779&topicKey=HEME%2F4762&source=see_link
- [56] klinická štúdia ZUMA-1; dostupné 12/2022 z odkazu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216?term=zuma-1&draw=2&rank=1>
- [57] Ahmed MA CD, Vargas N, Ma L, et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after second salvage therapy: MD Anderson experience. *Hematol Oncol* (13th International Conference on Malignant Lymphoma). 2015;33:1-365 (abstr 375). dostupné 12/2022 z odkazu <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2229>
- [58] Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3506-3512. doi:10.1200/JCO.2014.55.7561.
- [59] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1896]. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [60] Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593
- [61] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(20):4149-4155. doi:10.1182/bloodadvances.2020003848.
- [62] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study [published correction appears in *Blood.* 2018 Feb 1;131(5):587-588]. *Blood.* 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620.
- [63] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [64] Jacobson CA, Locke FL, Ghobadi A, et al. Long-Term (≥ 4 Year and ≥ 5 Year) Overall Survival (OS) By 12- and 24-Month Event-Free Survival (EFS): An Updated Analysis of ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients (Pts) with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* 138 (2021) 1764–1767; Suppl 1 Poster abstracts, 704.CELLULAR IMMUNOTHERAPIES: CLINICAL
- [65] Jacobson CA, Locke FL, Ghobadi A, et al. ong-Term (5 Year) Overall Survival in Zuma-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). ORAL ABSTRACT – SESSION A – LYMPHOMA AND MYELOMA. Transplantation and Cellular Therapy Volume 28, Issue 3, Supplement, March 2022, Pages S9-S10.
- [66] NCPE, Írsko; Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy, 02/2020; dostupné 1/2023 z odkazu: <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/02/Summary-Axi-Cel-Final-1.pdf>
- [67] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447.
- [68] NoMA, Nórsko; Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), 06/2019; dostupné 01/2023 z odkazu: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Yescarta_DLBCL_2019.pdf
- [69] SMC, Škótsko; axicabtagene ciloleucel 0.4 – 2 x 10⁸ cells dispersion for infusion dispersion for infusion (Yescarta®), 09/2019; dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-resubmission-smc2189/>
- [70] NICE; Yescarta - Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (CDF review of TA559) [ID3980]; aktualizovaný dokument committee papers; 26.1.2023; dostupné 2/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10951/documents>
- [71] CADTH, Kanada; Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report. Ottawa: CADTH; 2019 Jul. (CADTH Optimal Use Report; vol. 9, no. 1c); dostupné 01/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/ct0002-clinical-report-redacted.pdf>
- [72] Supplement to: Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [73] Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of clinical oncology.* 2014; 32(10):1066.
- [74] Howlader N, Mariotto AB, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N, et al. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer* 2017;123:3326-34.
- [75] Janssen B, Szende A. Population Norms for the EQ-5D. In: Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Springer, Dordrecht; 2014 [cited 2017 Nov 10]. p. 19–30. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-7596-1_3

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym DLBCL a PMBCL v 3.+ línii liečby

Indikácia: Liečivo axikabtagén ciloleucel (Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej terapie, kde nie je dostupná iná efektívnejšia liečba.

<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 je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte 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	██████████
Názov organizácie	Národný onkologický ústav Oddelenie onkohematológie II, Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Pracovná pozícia	██████████
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 (uvedte):
Konflikt záujmov (dopĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	-
Zdravotný problém a opis liečiva	

<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Všetky kategórie - kompletná remisia (CR), ORR, celkové prežívanie (OS), prežívanie bez relapsu (progression free survival PFS/ relapse free survival), trvanie odpovede (DOR), kvalita života. 2. U dospelých s refraktérnym DLBCL je po aplikácii konvenčnej CHT (+-ASCT) dosiahnutie CR raritné (7%), miera ORR je okolo 26 % a medián OS je 6,3 mesiaca. Akékoľvek liečebné stratégie, ktoré zlepšia mieru ORR, PFS a OS (a umožnia napr. aj premostenie k alogénnej TKB). 3. Axi-cel v liečbe DLBCL dosiahol ORR 82 %, z toho 54 % CR v 3. mesiaci podania liečby. V 18. mesiaci bolo OS 52 %, medián PFS je 5,8 mesiaca. Analýza nezávislou komisiou v 24 mes potvrdila 72% ORR a 51% CR. V analýze po 60 mesiacoch (medián sledovania v rámci štúdie ZUMA-1 bol 63,1 mesiaca) bol medián celkového prežívania 25,8 mesiaca, pričom 42 pacientov stále žilo (43 %). Vzhľadom na priebeh DLBCL uvedený v bode 2 liečivo má významný klinický prínos.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odhadujeme celkovo okolo 30 pacientov / ročne vhodných na CAR-T liečbu. 2. Nedokážeme úplne spoľahlivo identifikovať pacienta, horšiu odpoveď odhadujeme podľa rýchlej kinetiky ochorenia, viac ako 2 extranodálnych lokalít, vysokého LDH a u pacienta s ťažkými komorbiditami.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nie je dostupné</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 2.1 Z akých intervencií/liečebných kombinácií pozostáva chemoterapia v režime BSC (best supportive care) v slovenskej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacient je odosielaný podľa prezentácie lymfadenopatie lekármi rôznych odborov, dominantne hematológmi a onkológmi. Realizujeme histologizáciu LAP – podľa dostupnosti lymfatickej uzliny. 2. Komparátory sa používajú podľa línie CHT – či je relaps/ refrakterita po 1., 2. línii a/ alebo autoTKB. Anti-CD20 monoklonové protilátky sa používajú podľa času relapsu; v prípade refrakterity na anti-CD20 sa už nepodávajú. <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Prvá salvage – napr. 2-4 cykly R- ICE + HD-CHT + autológa TKB. 2.2 Pixantrón. 2.3 Polatumab vedotín + BR (nedostupný v SR). 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). 2.5 Alogénna TKB u vhodných pacientov pri relapse po autoTKB – zriedkavo. 3. Áno – Lymfómová skupina SR. 4. Paliatívna liečba alebo pri výbornom stave u mladého pacienta možno zvažovať alogénnu TKB (veľmi selektovaný súbor).
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Národný onkologický ústav:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. výroba lymfocytov na OHL KOH (oddelenie laboratórnej hematológie); 2. podávanie CAR-T na transplantačnej jednotke OOH I, KOH ; 3. liečba DLBCL na OOH I, KOH.
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Niektorí pacienti majú problém s dochádzaním na liečbu. V zlom výkonnostnom stave a pri závažnej komorbidite nie je indikovaná agresívna CHT.</p>

<p>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?</p>	<p>Časť pacientov je liečená na formulár S2 v ČR. Z časových a administratívnych dôvodov sa časť pacientov k liečbe CAR-T v zahraničí nedostane. Implementácia liečiva prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta a komunikačné stratégie, hlavne keď bude prepustený z hospitalizácie po aplikácii CAR-T.</p> <p>V danej skupine pacientov neexistuje liečebná alternatíva. CAR-T predstavujú potenciálne kurabilný liečebný postup pre veľkú časť refraktérnych pacientov s DLBCL.</p> <p>Nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardnej medicíny západného typu.</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematologické centrá, ktoré realizujú autológnu transplantáciu KD - hematológ, onkológ. Trénovaný personál na liečbu hematologických malignít a ich komplikácií, dostupná JIHS a OAIM.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • V DRG nie sú relevantne nastavené kritériá úhrady poskytnutej zdravotnej starostlivosti – nie je zahrnutá liečba komplikácií – nevieme ich vykázať. • Nedostatok hematologických lôžok v centrách. • Nevybudované JIHS alebo nedostatok lôžok na JIHS. • Nedostatok hlavne zdravotných sestier a zlý systém vzdelávania sestier – zlúčenie špecializácie pre JIS s OAIM špecializáciou. JIHS nepotrebuje celé OAIM vzdelanie, hematológia má úplne iné špecifiká a iné nároky na vzdelanie personálu. V tejto situácii je nemožné doplniť stav personálu a už vôbec založiť nové oddelenie.
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenciálne kuratívna stratégia (40-45%). • Kvalita života pacienta - po aplikácii a odoznení akútnych reakcií je lepšia kvalita života pacientov v porovnaní s CHT a alogénou TKB. • Zlepšovanie našej úrovne poskytovania zdravotnej starostlivosti. • Smerovanie stratégií liečby sa posúva smerom k bunkovej liečbe – rozširovanie indikácií a pribúdanie nových liekov. • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinického odborníka, ktorý by 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 mal podľa vyhlásenia akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie **Lymfoma a Leukémia Slovensko**

Preparát axikabtagén ciloleucel (Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej terapie (v 3.+ línii 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 poradňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "patientských dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platforiem slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.
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 líniách liečby bez génovej terapie (2 ľudia). Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.
Konflikt záujmov (dopĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	V rokoch 2014-2021 ██████████ Lymfoma Slovensko; 2021 – súčasnosť ██████████ Lymfoma a Leukémia Slovensko; 2022 – súčasnosť ██████████

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.
--	--

<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>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% samoživiteľia, 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 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. Takéto obdobie je obrovským nátlakom na opatrovníka, o to viac, ak má v starostlivosti ešte nezaopatrené deti. 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 stanovenie diagnózy od prejavu sa prvých príznakov?</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 Pozorovania z príbeh 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</p>

<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, následne špecialista referuje k inému podľa výsledkov vyšetrenia. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta iné. Napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ, chirurg. Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse) nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET CT pri diagnostikovaní, kontrole aj restagingu. Pacient chodí á 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi. 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 €. 3. Čo sa týka vedľajších následkov liečby a pridružených ochorení, pacienti často navštevujú PL, gastroenterológa (55% pacientov) kvôli zápche, neurológa kvôli neuropatiám (43% pacientov), dermatológa kvôli zmenám na koži, vlasoch, nechtoch (38% pacientov), imunológa, ORL, či PL kvôli častým infekciám horných a dolných dýchacích ciest. 29% pacientov máva problém so "suchými očami", zmenami chuti a čuchu. Veľmi časté sú problémy, ktoré len veľmi ťažko rieši nejaký špecialista, a to problémy so spánkom 50% pacientov, chronická únava 83% pacientov, problémy s koncentráciou, pamäťou, neschopnosťou multitaskingu. Pri aktívnej populácii pacientov dochádza počas liečby aj k narušeniu slizníc, čo býva bariérou pri aktívnom sexuálnom živote.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Veľmi laicky povedané, pacientom po niekoľkých líniách 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 14% má očakávania k dĺžke liečby 11% menší dosah liečby na členov rodiny
<p>D0017 Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku?</p> <p><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.</p> <p>Pacientky porovnávali ich vnímanie procesu génovej terapie voči transplantácii kmeňových buniek. "Transplantácia a najmä obdobie po je oproti génovej terapii peklo".</p> <p>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 Vás 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>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<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 dôchodku, pacientka sa však nebráni rekvalifikácii pre fyzicky nenáročný typ povolania. Ostatné pacientky boli v dôchodkovom veku.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>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.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Absolútny prínos pre príbuzných je fakt, že celá génová liečba v ideálnom prípade trvá 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.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	
<p>Hlavná správa</p>	

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.

- 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 "udržiavaciu" 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 axi-cel v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu cez portál kategorizácie a e-mailom. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie (Tabuľka 32 a Tabuľka 33). Kompletné dokumenty výzvy, e-mailu a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 32: Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadovaná oprava Dátum zverejnenia výzvy: 17.1.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 17.2.2023*	Vyhodnotenie odpovede od DR
1. Doplnenie najnovších výsledkov pre medián OS a PFS z klinickej štúdie ZUMA-1 (medián dĺžky sledovania 63,1 mesiacov).	1. DR poskytol požadované informácie pre OS, no nie pre PFS, čo odôvodnil tým, že spôsob zberu a vyhodnocovania údajov za obdobie dlhšie ako 2 roky nie je konzistentný so spôsobom počas protokolom stanoveného časového obdobia zberu 24 mesiacov v ZUMA-1.	Odpoveď akceptujeme, napriek tomu by sme preferovali novšie dáta pre PFS.
2. Dodanie novšieho nepriameho porovnania štúdií ZUMA-1 a SCHOLAR-1, nakoľko je dostupné nepriame porovnanie 2-ročných dát.	2. DR neposkytol požadované nepriame porovnanie s odôvodnením, že v súčasnosti nie je dostupné.	Odpoveď neakceptujeme, DR neudal dôvod, prečo by nebol schopný vytvoriť aktualizované nepriame porovnanie. Akceptovanie nepriameho porovnania na základe starších dát je spojené s neistotou.
3. Zohľadnenie dát zo ZUMA-1 (medián dĺžky sledovania 63,1 mesiacov) vo farmakoekonomickom modeli.	3. DR v modeli požadované dáta doplnil.	Odpoveď akceptujeme.
4. Do farmakoekonomického modelu zapracovať úpravy použitých SCHOLAR-1 dát, ktorá bola inštitútom NICE identifikovaná ako najvhodnejšia zo SCHOLAR-1 vylúčiť pacientov s primárne refraktérnym ochorením a ponechať iba pacientov s ECOG skóre 0-1.	4. DR v modeli požadované zmeny doplnil.	Odpoveď akceptujeme.

*DR odpovedal na výzvu na opravu o deň neskôr (17.2.2023), čo považujeme zo strany DR za doplnenie podania (a teda resetovanie lehoty pre zverejnenie hodnotenia).

Tabuľka 33: E-mailová komunikácia – žiadosť o súčinnosť

Požadované vysvetlenie Dátum poslania e-mailu: 27.2.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 2.3.2023	Vyhodnotenie odpovede od DR
1. Objasnenie spôsobu úhrady lieku Yescarta v SK podmienkach – v ktorom časovom bode príde k úhrade.	1. DR vysvetlil podmienky rámcovej zmluvy, ktorá bude uzatvorená medzi spoločnosťou Gilead a poskytovateľom ZS.	Odpoveď akceptujeme.
2. Vysvetlenie postupu a úhrady pri opakovanom podaní lieku Yescarta.	2. DR argumentuje, že v modeli nákladovej efektívnosti nepočíta s opakovaným podaním lieku Yescarta. Zároveň DR avizuje, že ak by prišlo k opakovanému podaniu, nevzniknú dodatočné náklady na výrobu lieku.	Odpoveď akceptujeme, avšak DR nesprávne uvádza, že v základnom scenári modelu nákladovej efektívnosti nepočíta s opakovaným podaním. Podrobnejšia diskusia v časti 5.2.6.
3. Podrobnejšie vysvetlenie procesu indikácie pacienta na liečbu a schválenia liečby na Slovensku.	3. DR vysvetlil plánovaný postup indikácie a objednávky lieku.	Odpoveď akceptujeme.