

**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**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26774; ATC skupina: L01EXX70; ŠÚKL kód: 9269C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 7.2.2023*

Vedúci projektu: Daniel Kozák, MSc., MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.

*Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z., a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania žiadosti (30.9.2022). V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 1.10.2022), t.j. termín 7.2.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Yescarta aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Yescarta je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Yescarta zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 7.2.2023** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26774>.

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

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

Problematika:

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLCL) je ojedinelé nádorové ochorenie B lymfocytov, patriace do skupiny non-Hodgkinových lymfómov (NHL), kde zastupuje 35 – 40 % všetkých prípadov v dospeljej populácii. Abnormálne nádorové B bunky sa nekontrolovateľne množia a hromadia sa v lymfatických uzlinách alebo v extranodálnych orgánoch. Rozlišujeme lokalizované a pokročilé štádium ochorenia, väčšina pacientov je diagnostikovaná v pokročilom štádiu. Postihuje všetky vekové kategórie, no riziko vzniku tohto agresívneho ochorenia s vekom narastá – medián veku počas diagnózy je 66 rokov. Podskupinou DLCL je primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (PMBCL), ktorý predstavuje približne 2 – 4 % všetkých NHL a 6 – 10 % zo všetkých DLCL s častejším výskytom v ženskej populácii. Najčastejšie sa ochorenie prejavuje zväčšenými lymfatickými uzlinami, ochorenie však môže začínať aj extranodálne. Príznaky vo veľkej miere závisia od lokalizácie bujnenia. Bežné sú celkové príznaky ako horúčka, nočné potenie a neobvyklá strata hmotnosti.

DLCL 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. Liečba sa u väčšiny pacientov podáva s kuratívnu intenciou, šancu na vyliečenie má približne 50 – 60 % pacientov. Pacienti s opakovane relabovaným/refraktérnym DLCL majú nepriaznivú prognózu s limitovanou alebo žiadnou odpoveďou na liečbu.

Yescarta je inovatívny liek z kategórie génových terapií, obsahujúci suspenziu pacientovi vlastných T buniek, ktoré produkujú chimérický antigénový receptor (CAR) schopný rozpoznávať CD19 antigén na povrchu nádorových B buniek, a tak ich eliminovať.

Liečivo axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta) je určené na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym DLCL a PMBCL v 3. a vyššej línii liečby. EMA¹ schválila použitie lieku Yescarta v krajinách Európskej únie 23.8.2018. Je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym DLCL a PMBCL po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Yescarta má EMA orphan dezignáciu pre DLCL od 16.12.2014 a pre PMBCL od 9.10.2015. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Yescarta do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.9.2022 a žiada o úhradu lieku vo forme bunkovej suspenzie, ktorá je určená výhradne na autológne jednorázové podanie.

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Je liečivo 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 (DLCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) účinnejšie a bezpečnejšie na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa liečivo axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva axikabtagén ciloleucel (liek Yescarta)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • 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 Populácia podľa EMA¹: • 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. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • 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)	• Yescarta (axikabtagén ciloleucel) je inovatívny liek z kategórie génových terapií, obsahujúci suspenziu pacientovi vlastných T buniek, ktoré produkujú chimérický antigénový receptor (CAR) schopný rozpoznávať CD19 antigén (= anti-CD19 CAR-T bunky) na povrchu nádorových B buniek, a tak ich eliminovať. • Axikabtagén ciloleucel sa podáva intravenózne vo forme bunkovej suspenzie, ktorá je určená výhradne na autológne jednorazové podanie pacientovi. Infúzny vak obsahuje 2 x 10⁶ anti-CD19 pacientovi vlastných CAR-pozitívnych životaschopných T buniek/kg telesnej hmotnosti (rozsah: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ buniek/kg), s maximom 2 x 10⁸ anti-CD19 CAR-T buniek. MeSH³: axicabtagene ciloleucel
Komparátor (z angl. Control)	Najlepšia podporná liečba (BSC, best supportive care) v 3. línii, ktorá nebola v predchádzajúcich líniiach použitá, zahŕňa nasledujúce režimy: DHA-P ± R – dexametazón, cytarabín, cisplatina ± rituximab; ICE ± R – ifosfamid, karbplatina, etopozid ± rituximab; GDP ± R – gemcitabín, dexametazón, cisplatina/karbplatina ± rituximab; prípadne sa využíva paliatívna rádioterapia.

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.

	Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liečiv ako liečebných režimov pri predmetných ochoreniach v klinickej praxi na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH³: Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols, palliative therapy, radiotherapy
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) Kvalita života • HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EQ-5D⁴ Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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

⁴ [EQ-5D](#) = dotazník vypracovaný EuroQolGroup (z angl. European Quality of Life Five Dimension).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵ a odporúčania UpToDate.
- Súhrnne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a metaanalýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN).
- 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, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.

⁶ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ ZIN z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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