

# Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B-bunkových prekursorov.

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

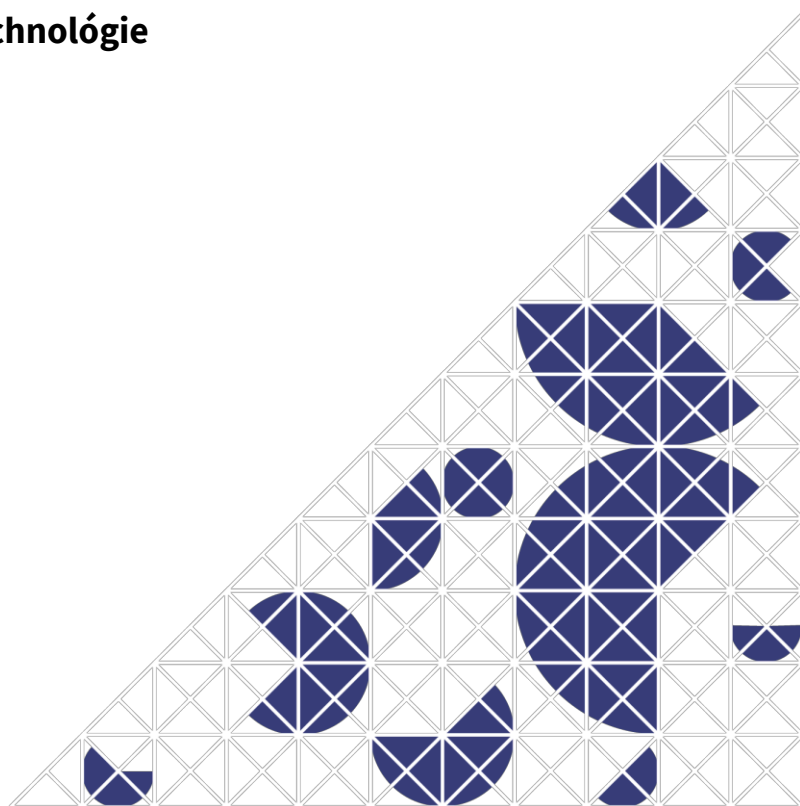
**Číslo žiadosti:**  
28054

**ATC skupina:**  
L01XL06

**ŠÚKL kód:**  
6267D

**Publikované dňa:**  
11.10.2022

**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: 40A/2023

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritéria .....	12
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky.....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	16
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie .....	16
3. Úvod .....	18
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	18
3.2. Opis a vlastnosti technológie .....	24
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	30
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	30
4.2. Klinická účinnosť.....	31
4.3. Bezpečnosť.....	41
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	42
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	46
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	46
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	46
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	80
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	85
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	87
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	87
6.2. Základný scenár predložený DR .....	87
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	89
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	93
7.1. Etická analýza .....	93
7.2. Organizačné aspekty .....	94
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	95
7.4. Právne aspekty.....	96
8. Zdroje .....	98
9. Apendix .....	101
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	101
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	107
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	107
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	107
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	108

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – inklúzne kritériá .....	12
Tabuľka 2: Odporúčania ČHS pre liečbu relapsov ALL u dospelých pacientov .....	23
Tabuľka 3: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby.....	25
Tabuľka 4: Prehľad nepriamych porovnaní .....	32
Tabuľka 5: Prehľad pacientov v štúdiu ZUMA-3.....	32
Tabuľka 6: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu ZUMA-3.....	33
Tabuľka 7: Výsledky štúdie ZUMA-3 v ukazovateli mortality.....	35

Tabuľka 8: Výsledky štúdie ZUMA-3 v ukazovateľoch morbidity .....	37
Tabuľka 9: Výsledky kvality života zo štúdie ZUMA-3 .....	38
Tabuľka 10: MAIC výsledky hlavnej analýzy v ukazovateli OS.....	38
Tabuľka 11: MAIC výsledky hlavnej analýzy v ukazovateli EFS .....	39
Tabuľka 12: MAIC výsledky analýzy vekovej podskupiny v ukazovateli OS.....	39
Tabuľka 13: MAIC výsledky analýzy vekovej podskupiny v ukazovateli EFS.....	40
Tabuľka 14: Výsledky naivného porovnania v ukazovateli OS .....	40
Tabuľka 15: Prehľad výberu populácie pre porovnania jednotlivých liečiv .....	47
Tabuľka 16: Prehľad zdrojov dát pre porovnania jednotlivých liečiv .....	48
Tabuľka 17: Prehľad extrapolácií použitých v modeli – základný scenár .....	49
Tabuľka 18: Prehľad rozdelenia mixu komparátorov pre liečbu pacientov, ktorí nedostanú infúziu KTE-X19 podľa DR .....	49
Tabuľka 19: Prehľad rozdelenia mixu komparátorov pre liečbu pacientov, ktorí nedostanú infúziu KTE-X19 podľa NIHO.....	51
Tabuľka 20: Prehľad extrapolácií vybraných NIHO.....	52
Tabuľka 21: Prehľad AIC/BIC hodnôt v ukazovateli OS .....	52
Tabuľka 22: Prehľad AIC/BIC hodnôt v ukazovateli EFS.....	58
Tabuľka 23: Prehľad podielov vyliečených pacientov z MCM modelov podľa liečby a ukazovateľa .....	62
Tabuľka 26: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....	68
Tabuľka 24: Podiel pacientov s výskytom nežiaducich udalostí podľa liečob – hodnoty použité v modeli.....	69
Tabuľka 25: Zníženie kvality života a trvanie nežiaducich udalostí.....	70
Tabuľka 27: Náklady pred podaním KTE-X19 .....	71
Tabuľka 28: Náklady na liečbu IO.....	72
Tabuľka 29: DRG kódy a ich popisy .....	73
Tabuľka 30: Náklady a úkony pri ambulantnom intravenóznom podaní.....	73
Tabuľka 31: Rozdelenie pacientov a náklady pre BLI .....	73
Tabuľka 32: Náklady a dávkovanie BLI .....	74
Tabuľka 33: Podiel následnej liečby podľa populácie a predchádzajúcej liečby .....	75
Tabuľka 34: Podiel pacientov pokračujúcich na allo-SCT .....	76
Tabuľka 35: Náklady na AE .....	76
Tabuľka 36: Náklady na monitorovanie.....	77
Tabuľka 37: Frekvencia vyšetrení pri monitoringu pacienta pre komparátorov v stave EFS .....	77
Tabuľka 38: Frekvencia vyšetrení pri monitoringu pacienta pre KTE-X19 v stave EFS.....	78
Tabuľka 39: Frekvencia vyšetrení pri monitoringu pacienta v stave PD.....	78
Tabuľka 40: Výsledky základného scenára predloženého DR voči IO .....	80
Tabuľka 41: Výsledky základného scenára predloženého DR voči SCh .....	81
Tabuľka 42: Výsledky základného scenára predloženého DR voči BLI (Ph- populácia) .....	81
Tabuľka 43: Výsledky základného scenára predloženého DR voči PON .....	82
Tabuľka 44: Výsledky ekonomického modelu voči IO podľa NIHO .....	83
Tabuľka 45: Výsledky ekonomického modelu voči SCh podľa NIHO .....	84
Tabuľka 46: Výsledky ekonomického modelu voči BLI podľa NIHO .....	84
Tabuľka 47: Výsledky ekonomického modelu voči PON podľa NIHO .....	85
Tabuľka 48: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	85
Tabuľka 49: Výpočet populácie pacientov vhodných pre liek Tecartus podľa DR.....	88
Tabuľka 50: Vývoj penetrácie na trh podľa DR.....	88
Tabuľka 51: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (voči celkovej populácii pri naivnom porovnaní) .....	89
Tabuľka 52: Výpočet populácie pacientov vhodných pre liek Tecartus podľa NIHO .....	90
Tabuľka 53: Vývoj penetrácie na trh podľa NIHO.....	91
Tabuľka 54: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (voči celkovej populácii pri naivnom porovnaní) .....	92

## Obrázky

Obrázok 1: Schéma znázorňujúca odporúčania NCCN v liečbe ALL .....	22
Obrázok 2: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené) .....	26
Obrázok 3: K-M krivka celkového prežívania v mITT populácii, fáza 2, medián sledovania 26,8 mesiaca .....	36
Obrázok 4: K-M krivka celkového prežívania v mITT populácii, fáza 1 + 2, medián sledovania 26,8 mesiaca .....	36
Obrázok 5: K-M krivka RFS v mITT populácii, fáza 2, medián sledovania 26,8 mesiaca .....	37
Obrázok 6: K-M krivka RFS v mITT populácii, fáza 1 + 2, medián sledovania 26,8 mesiaca .....	37
Obrázok 7: Krivky celkového prežívania KTE-X19 a PON, naivné porovnanie .....	41
Obrázok 8: Porovnanie modelovania KTE-X19 OS pre 100 % pacientov na liečbe KTE-X19 a pri započítaní prínosu zlyhania liečby pre 22 % pacientov pri použití metodológie DR a NIHO. ....	53
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči Sch v ukazovateli OS .....	53
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií Sch v ukazovateli OS .....	54
Obrázok 11: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči BLI v ukazovateli OS .....	54
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií BLI v ukazovateli OS .....	55
Obrázok 13: Prehľad parametrizácií KTE-X19 pre celkovú populáciu v ukazovateli OS .....	55
Obrázok 14: Prehľad parametrizácií PON v ukazovateli OS .....	56
Obrázok 15: Porovnanie modelovania KTE-X19 EFS pre 100 % pacientov na liečbe KTE-X19 a pri započítaní prínosu zlyhania liečby pre 22 % pacientov pri použití metodológie DR a NIHO. ....	59
Obrázok 16: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči Sch v ukazovateli EFS .....	59
Obrázok 17: Prehľad parametrizácií Sch v ukazovateli EFS .....	60
Obrázok 18: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči BLI v ukazovateli EFS .....	60
Obrázok 19: Prehľad parametrizácií BLI v ukazovateli EFS .....	61
Obrázok 20: Prehľad parametrizácií KTE-X19 pre celkovú populáciu v ukazovateli EFS .....	61
Obrázok 21: Prehľad parametrizácií PON v ukazovateli EFS .....	62
Obrázok 22: Porovnanie OS extrapolácií pre IO a KTE-X19 (nastavené pre 100 % pacientov liečených KTE-X19) .....	64
Obrázok 23: Výsledné parametrizácie pre KTE-X19 ( nastavené pre 100 % pacientov liečených KTE-X19) .....	64
Obrázok 24: Výsledné parametrizácie pre KTE-X19 ( nastavené pre 78 % pacientov liečených KTE-X19 a 22 % pacientov liečených mixom komparátorov) .....	65
Obrázok 25: Výsledné parametrizácie pre IO .....	65
Obrázok 26: Výsledné parametrizácie pre Sch .....	66
Obrázok 27: Výsledné parametrizácie pre BLI .....	66
Obrázok 28: Výsledné parametrizácie pre PON .....	67

## Použité skratky

AE	Adverse events - Nežiaduce udalosti
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ALL	Akútna lymfoblastová leukémia
Allo-SCT	Allogeneic stem cell transplantation - alogénna transplantácia krvotvorných buniek
AYA	Adolescents and young adults - adolescenti a mladí dospelí
B-ALL	B-bunková akútna lymfoblastová leukémia
BIC	Bayesian information criterion - Bayesiánske informačné kritérium
BLI	Blinatumomab
BTK	Brutonova tyrozínkináza
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CAR	Chimeric antigen receptor - chimérický receptor antigénu
CDF	Cancer drug fund - fond pre hradenie liekov na rakovinu vo Veľkej Británii
CI	Confidence interval - interval spoľahlivosti
CNS	Centrálny nervový systém
CR	Complete remission - kompletná remisia

CRI	Kompletná remisia s neúplnou obnovou krvotvorby
CRS	Cytokine release syndrome - syndróm uvoľňovania cytokínov
CSF	Cerebrospinal fluid - mozgovomiechový mok
CT	Computed tomography - Počítačová tomografia
ČHS	Česká hematologická spoločnosť
DOR	Duration of remission - trvanie remisie
DR	Držiteľ registrácie
DRG	klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz (z angl. diagnosis related group)
EBM	Evidence based medicine - medicína založená na dôkazoch
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation - Európska spoločnosť pre transplantáciu kostnej drene
EC	European commission - Európska komisia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EFS	Event-free survival - prežívanie bez udalosti
EHA	European hematology association - Európska hematologická spoločnosť
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European medicines agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERG	Evidence review group - skupina pre hodnotenie dôkazov
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
ESS	Effective sample size - efektívna veľkosť vzorky
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FISH	fluorescence in situ hybridization - fluorescenčná in-situ hybridizácia
GCSF	Granulocyte colony-stimulating factor - faktor stimulujúci kolónie granulocytov
HEM	Hematológ
HiR	High risk - vysoké riziko
HIV	Human immunodeficiency virus - vírus ľudskej imunodeficiencie
HLA	Human leukocyte antigen - ľudský leukocytárny antigén
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
CHT	chemoterapia
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	Inotuzumab ozogamicín
IPD	Individuálne patientske dáta
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
JIHS	Jednotka intenzívnej hematologickej starostlivosti
K-M	Kaplan-Meier
KOH	Klinika onkohematológie
KTE-X19	Brexukabtagén autoleucel, Tecartus
LAIP	Leukaemia-associated immunophenotype - fenotyp asociovaný s leukémiou
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison - Nepriame porovnanie upravené párovaním
MCL	Mantle cell lymphoma - lymfóm z plášťových buniek
MCM	Mixture cure model - zmiešaný model vyliečenia
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
mITT	Modified intention to treat - modifikovaná populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť

MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRD	Minimal residual disease - minimálna reziduálna choroba
MRI	Magnetic resonance imaging - zobrazovanie magnetickou rezonanciou
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NE	nehodnotiteľné
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NMA	Network meta-analysis - sieťová meta-analýza
NOÚ	Národný onkologický ústav
NR	nereportované
OCR	Overall complete remission - celková kompletná remisia
ONK	Onkológ
OOH	Oddelenie onkohematológie
ORL	Otorinolaryngológia
OS	Overall survival - celkové prežívanie
PCR	Polymerase chain reaction - polymerázová reťazová reakcia
PD	Progressed disease - progredujúce ochorenie
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PFS	Progression-free survival - prežívanie bez progresie
Ph	Chromozóm Philadelphia
PON	Ponatinib
PP	pripočítateľná položka
PSM	Partition survival model - model rozdeleného prežívania
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
r/r	Relabujúci/refraktérny
RCT	Randomised controlled trial, randomizované kontrolované klinické skúšanie
RFS	Relapse-free survival - prežívanie bez relapsu
SCT	Stem cell transplantation - transplantácia krvotvorných buniek
SCh	Salvage chemotherapy - záchranná chemoterapia
SMR	Standardized mortality ratio - štandardný pomer úmrtia
SOC	Standard of care - štandard liečby
SPC	Summary of the product characteristics - Súhrn charakteristických vlastností lieku
SR	Standard risk - štandardné riziko
SRL	Systematic literature review - systematický prehľad literatúry
TKI	Tyrozínkinázový inhibítor
VAS	Visual analogue scale - vizuálna analógová stupnica
VOD	Veno-occlusive disease – veno-okluzívna choroba
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization - Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Tecartus** v indikácii dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou B-bunkových prekursorov, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie**, čo zodpovedá zľave ■■■ %. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátne dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z absencie priameho porovnania na preukázanie prínosu liečiva, metodických nedostatkov nepriameho porovnania a nízkeho počtu pacientov pri analyzovaných dátach.

- K úhrade lieku z VZP podľa DR nemá dôjsť pokiaľ je liek pacientovi opakovane podaný alebo ak po výrobe liek pacientovi nie je podaný. Tieto podmienky je potrebné explicitne dohodnúť v zmluve o podmienkach úhrady lieku, keďže boli súčasťou NIHO hodnotenia.
- **Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**  
„Podmienkou hradenej liečby je výkonnosť stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) skóre 0 alebo 1.“

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- **B-bunková akútna lymfoblastová leukémia (B-ALL) je rýchlo sa rozvíjajúce malígne nádorové ochorenie.** Pacienti s relabujúcou/refraktérnou (r/r) B-ALL majú nepriaznivú prognózu, nízku odpoveď na liečbu a limitované prežívanie. Títo pacienti často trpia extrémnou únavou, stratou hmotnosti, infekciami a iné. Ochorenie môže mať výrazný vplyv aj na rodinných príslušníkov pacienta (potreba starostlivosti/opater, zredukovanie/ukončenie zamestnania).
- Hodnotený liečebný režim:
  - **KTE-X19** = brexukabtagén autoleucel
- Komparátormi sú režimy:
  - **IO** = inotuzumab ozogamicín
  - **BLI** = blinatumomab
  - **SCh** = záchranná chemoterapia
  - **PON** = ponatinib

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Klinická účinnosť liečby KTE-X19 bola hodnotená u pacientov s B-ALL v jednoramennej klinickej štúdii ZUMA-3 fázy 1 a 2.** Pri mediáne dĺžky sledovania ■■■ mesiacov bol u pacientov vo fáze 2, ktorí podstúpili liečbu (mITT populácia), pozorovaný medián celkového prežívania (OS) ■■■ mesiaca (95% CI ■■■). V mITT populácii fázy 2 bol medián prežívania bez relapsu (RFS) ■■■ mesiaca (95% CI ■■■). Keďže štúdia ZUMA-3 je jednoramenná, nie je možné priame porovnanie účinnosti voči relevantným komparátorm.
- **Na porovnanie liečebného účinku KTE-X19 voči komparátorm IO, BLI a SCh v predmetnej indikácii bolo použité nepriame porovnanie typu MAIC** (Matching-adjusted treatment comparison) predložené DR. V MAIC analýze vekovej podskupiny pacientov vo veku 26 rokov a starších bolo v populácii mITT fázy 2 reportované štatisticky aj klinicky významné zlepšenie OS v porovnaní s IO a



SCh, odhadované OS HR (hazard ratio) bolo ■■■ voči IO a ■■■ voči SCh. V porovnaní s BLI bola štatistická významnosť dosiahnutá iba v prípade populácie mITT fázy 1+2, v populácii mITT fázy 2 neboli rozdiely štatisticky významné: OS HR = ■■■. V populácii mITT fázy 2 bolo pozorované štatisticky aj klinicky významné zlepšenie prežívania bez udalosti (EFS) voči liečbe BLI a SCh, odhadované EFS HR bolo ■■■ voči BLI a ■■■ voči SCh. V prípade porovnania s IO neboli rozdiely štatisticky významné, pre mITT populáciu fázy 2 bolo odhadované EFS HR = ■■■). Výsledky MAIC považujeme celkovo za dostatočné pre preukázanie klinického prínosu voči komparátorom IO, BLI a SCh, sú však spojené s vysokou neistotou.

- **Pre preukazovanie klinického prínosu voči PON využíva DR naivné nepriame porovnanie**, v ktorom je porovnávaná Ph pozitívna podskupina pacientov. Výsledky naivného porovnania poukazujú na štatisticky významné zlepšenie OS KTE-X19 voči PON, v populácii mITT fázy 2 bolo odhadované OS HR = ■■■. Použitie naivného porovnania je spojené s vysokou neistotou, keďže patientske charakteristiky a prognostické faktory nie sú pri tomto type porovnania upravené. Prínos voči PON preto nepovažujeme za preukázaný s dostatočnou metodologickou kvalitou.
- **Liečba KTE-X19 bola na základe hodnotenia štúdie ZUMA-3 spájaná s vysokou mierou závažných nežiaducich udalostí** (u 75% pacientov), medzi najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa  $\geq 3$  patrila anémia a pyrexia. Syndróm uvoľnenia cytokínov a neurologické udalosti stupňa  $\geq 3$  sa vyskytli u štvrtiny pacientov (25% a 24%). Údaje z dlhšieho sledovania potvrdzujú bezpečnostný profil KTE-X19. Držiteľ registrácie nepreukázal prínos z hľadiska bezpečnosti voči komparátorom.
- **Zlepšenie kvality života voči komparátorom nebolo preukázané**. Na základe dostupných údajov hodnotenia kvality života v štúdiu ZUMA-3 nie je jasné, či by liečba KTE-X19 zlepšila kvalitu života pacientov.
- **Výsledky účinnosti ZUMA-3 sú spojené s neistotou**, ktorá vyplýva z jej dizajnu (jednoramenná štúdia), nezrelosti dát OS, neistote ohľadom kuratívneho efektu liečby a ďalších limitácií (bližšie informácie v časti 4.4.2).
- **Výsledky MAIC sú veľmi neisté** z dôvodu vysokej redukcie efektívnej veľkosti vzorky, nemožnosti upraviť všetky rozdiely v základných charakteristikách medzi štúdiami a ďalších limitácií MAIC popísaných v časti 4.4.2.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **Tecartus pri požadovanej výške úhrady 393 724,79 eur v rámci ústavnej starostlivosti nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pre populáciu pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou B-ALL.**
  - V pôvodnom nastavení modelu dosiahol KTE-X19 ICUR ■■■-tisíc eur / QALY voči IO, ■■■-tisíc eur / QALY voči SCh, ■■■-tisíc eur / QALY voči BLI a ■■■-tisíc eur / QALY voči PON. Prahová hodnota bola 181-tisíc eur / QALY. V predložennom modeli NIHO identifikovalo viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie odpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
  - **Podľa NIHO nastavení KTE-X19 dosahuje ICUR vo výške:**
    - 317-tisíc eur / QALY voči IO (+■■■ QALY),
    - 252-tisíc eur / QALY voči SCh (+■■■ QALY),
    - 237-tisíc eur / QALY voči BLI (+■■■ QALY),
    - 273-tisíc eur / QALY voči PON (+■■■ QALY).
- **Aby KTE-X19 bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za infúziu lieku KTE-X19 môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej úhrade 393 724,79 eur.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so stredne vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z nepriameho porovnania a

nízkeho počtu pacientov pri analyzovaných dátach. Neistota je znížená konzervatívnym nastavením predpokladu, že KTE-X19 nemá kuratívny efekt. ■■

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme hrubý dopad na rozpočet lieku Tecartus v tretí rok vo výške ■■-mil. eur a čistý dopad vo výške ■■-mil. eur**, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, penetrácie trhu a podielu komparátorov.

#### **Doplnenie indikačného obmedzenia:**

- NIHO navrhuje **zvážiť** doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Tecartus sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiu ZUMA-3 boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a drene (EBMT) odporúča CAR-T terapiu pacientom s ECOG skóre 0 - 1.

#### **Poznámka**

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

## Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	28.02.2023
<b>Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	08.03.2023
<b>Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	12.08.2023 <sup>1</sup>
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	09.06.2023
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	31.05.2023 – 28.06.2023 (30.05.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 28.06.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Prerušenie konania č. 2</b>	12.07.2023 – 10.08.2023 (11.07.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 11.08.2023 DR odpovedal na výzvu - 1 deň po zákonnej lehote)
<b>Prerušenie konania č. 3</b>	31.08.2023 – 28.09.2023 (30.08.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 28.09.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Vydanie odporúčania</b>	11.10.2023
<b>Celkové trvanie hodnotenia od prvého začatia plynutia lehoty (zohľadňuje prerušenia)</b>	130 dní
<b>Celkové trvanie hodnotenia od rozhodujúceho začatia plynutia lehoty (zohľadňuje prerušenia)</b>	32 dní

<sup>1</sup> DR odpovedal na výzvu na opravu č. 2 11.08.2023, t. j. deň po uplynutí 30-dňovej lehoty na odpoveď, ktorá vypršala 10.08.2023. Z tohto dôvodu sa aktualizoval termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia na dátum 12.08.2023 (odpoveď mimo výzvy sa považuje za doplnenie žiadosti, následkom čoho dochádza k resetu lehoty).

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva brexukabtagén autoleucel (liek Tecartus) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo brexukabtagén autoleucel (liek Tecartus) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva brexukabtagén autoleucel (liek Tecartus)?

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienti s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B-bunkových prekursorov</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C91.0</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti vo veku 26 rokov a starší s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B-bunkových prekursorov (r/r B-ALL).</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov: <ul style="list-style-type: none"> <li>- vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B-bunkových prekursorov.</li> </ul> </li> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať v certifikovanom pracovisku.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: HEM, ONK</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tecartus (brexukabtagén autoleucel)</b> je inovatívny liek z kategórie génových terapií, obsahujúci suspenziu pacientovi vlastných T buniek, ktoré sú geneticky modifikované na expresiu anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR-pozitívne životaschopné T-bunky) a elimináciu nádorových buniek exprimujúcich CD19.</li> <li>• Liek je balený v jednom infúznom vaku, ktorý celkovo obsahuje bunkovú infúziu disperziu s cieľovou dávkou 1 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti s maximálne 1 x 10<sup>8</sup> anti-CD19 CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami suspendovanými v roztoku Cryostor CS10. Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml infúznej disperzie.</li> </ul> <p>MeSH: brexucabtagene autoleucel</p>

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

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

Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blinatumomab</b> (BLI) je bišpecifická protilátka viažuca sa na proteín CD19 na povrchu nádorových B buniek a na CD3 proteín na T-bunkách. Liečba je podávaná v cykloch kontinuálnej intravenózne infúzie.</li> <li>• <b>Záchranná (salvage) chemoterapia</b>, zvolený bol ako zastupujúci režim FLAG-IDA (fludarabine, cytarabine, filgrastím + idarubicín). Podáva sa intravenózne počas hospitalizácie v dĺžke 28 dní.</li> <li>• <b>Inotuzumab ozogamicín</b> (IO) je monoklonálna protilátka, ktorá je naviazaná na cytotoxín kalicheamicín. Dokáže rozoznať a naviazať sa na CD22 proteín na povrchu nádorových B buniek s ich následnou elimináciou. Podáva sa formou i.v. infúzie v 3-4 týždňových cykloch. Je indikovaný pre subpopuláciu pacientov s CD22+ r/r B-ALL</li> <li>• <b>Ponatinib</b> (PON) je inhibítor tyrozínkinázy, pôsobí na tyrozínkinázu nazývanú Bcr-Abl a tak pomáha kontrolovať rast a šírenie leukemických buniek. Podáva sa perorálne, odporúčaná začiatočná dávka je jedna 45 mg filmom obalená tableta jedenkrát denne. Je indikovaný pre subpopuláciu pacientov s Ph+ r/r B-ALL.</li> </ul> <p>MeSH: blinatumomab, salvage therapy, Ida-FLAG protocol, inotuzumab ozogamicin, ponatinib</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RFS</b> (relapse-free survival; prežívanie bez relapsu)</li> <li>• <b>OCR</b> (overall complete remission rate; miera celkovej kompletnej remisie)- definovaná ako podiel pacientov s kompletnou remisiou (CR) a/alebo kompletnou remisiou s neúplným hematologickým zotavením (CRi)</li> <li>• <b>MRD</b> (Minimum Residual Disease Negative Remission Rate; miera negatívneho minimálneho reziduálneho ochorenia )</li> <li>• <b>DOR</b> (duration of remision; trvanie remisie)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EQ-5D-VAS <sup>4</sup></li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>

<sup>4</sup>EQ-5D-VAS (Visual Analogue Scale) = Európsky zdravotný dotazník kvality života

	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

## 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<sup>5</sup>, NCCN<sup>6</sup>, ČHS<sup>7</sup> a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>8</sup>, CADTH<sup>9</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

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

---

<sup>5</sup> European Society for Medical Oncology

<sup>6</sup> National Comprehensive Cancer Network

<sup>7</sup> Česká hematologická společnost

<sup>8</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>9</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

## 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.

## 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 18.5.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených a prebiehajúcich klinických štúdií bol vypracovaný prehľad medicínskeho registru [clinicaltrials.gov](https://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 publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta pre klinickú časť boli spracované jedným hodnotiteľom (MJ) a kontrolované druhým (MP). Dáta pre ekonomickú časť boli spracované jedným hodnotiteľom (IP) a kontrolované druhým (LŠ).

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

## 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [niho.sk](https://niho.sk) dňa 09.06.2023.

V rámci zapojenia odborníkov sme kontaktovali zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a tiež priamo klinického odborníka pôsobiaceho v oblasti onkohematológie na základe spolupráce pri predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v tejto oblasti. Do hodnotenia sa formou vstupu zapojil jeden klinický odborník.

Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 5 patientskych organizácií: Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), Združenie pacientov s hematologickými malignitami, Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z oslovených patientskych organizácií, preto sme relevantné informácie prevzali zo vstupu patientskej organizácie Leukaemia Care, ktorý bol súčasťou hodnotenia NICE pre Tecartus v rovnakej indikácii [42, str. 383-393].



## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 3. Úvod

### 3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

#### 3.1.1. Predmetné ochorenie

##### Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je malígne nádorové ochorenie krvi a kostnej drene, ktoré je charakterizované veľkým počtom nezrelých lymfocytov (nazývaných aj lymfoblasty). Lymfoblasty sa v dôsledku nadmernej proliferácie akumuluju primárne v kostnej dreni, následne však prenikajú do krvného riečiska a môžu infiltrovať aj iné orgány a tkanivá ako lymfatické uzliny, pečeň, slezinu, centrálny nervový systém (CNS) a i.. Nadmerný rast nezrelých lymfocytov vedie k nedostatočnej produkcii ostatných zdravých krviniek ako sú červené krvinky a krvné doštičky, čo vedie k rozvoju anémie, neutropénie a trombocytopenie. Ide o akútnu formu leukémie, kde sa zväčša stav ochorenia rýchlo zhoršuje, preto treba s liečbou začať bezodkladne po stanovení diagnózy.

ALL patrí medzi zriedkavé ochorenia [3], s ročnou incidenciou v Európe na úrovni 1,28 na 100-tisíc obyvateľov [4]. V závislosti od typu postihnutého lymfocytu delíme ALL v širšom zmysle na B-bunkovú alebo T-bunkovú ALL, pričom B-bunková ALL (B-ALL) predstavuje dve tretiny prípadov ALL. Podrobnejšia klasifikácia vychádza z výsledkov cytochemických, imunofenotypových, cytogenetických a molekulárnych vyšetrení, keďže ALL je biologicky heterogénne ochorenie. V prípade B-ALL ide o expanziu B-bunkových prekursorov, ktoré sú zastavené vo svojom vývoji v rôznom štádiu. Z hľadiska cytogenetiky je možné deliť ALL podľa prítomnosti rôznych mutácií. Jedno z klinicky najvýznamnejších delení je rozlišovanie na Ph pozitívnu a Ph negatívnu ALL podľa stavu chromozómu Philadelphia (Ph), abnormálnej verzie chromozómu 22 obsahujúceho časť chromozómu 9. Ph+ ALL sa vyskytuje zriedkavo u detí (pod 5%), častejšie u dospelých (vo vekovej skupine nad 60 rokov až v 40- 50% prípadov) a je asociovaná s horšou prognózou ako Ph negatívna ALL [5].

##### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 4, 5, 6]

Vznik ALL môžu ovplyvňovať rizikové faktory ako:

- Vek- B-ALL postihuje predovšetkým deti- 75% prípadov sa vyskytuje u detí mladších ako 6 rokov- avšak druhý vrchol incidencie je u dospelých nad 60 rokov, pričom dospelí pacienti majú výrazne horšiu prognózu
- Pohlavie (ALL je mierne častejšia u mužov)
- Expozícia radiácii (vysoké dávky), niektorým liečivám (chemoterapia) alebo chemickým látkam (benzén), vírusovým infekciám (Epstein-Barrovej vírus)
- Niektoré genetické syndrómy (Downov syndróm), špecifické zdedené genetické mutácie, familiárna predispozícia je však slabá

Medzi rizikové faktory vplývajúce na prognózu patria:

- Vlastnosti pacienta:

- vek – vo všeobecnosti majú najhoršiu prognózu dospelí nad 60 rokov. Vyšší vek zastupuje iné prognostické faktory, keďže u starších pacientov sú častejšie pozorované genetické abnormality ako prítomnosť Ph chromozómu či hypodiploidia (strata jedného alebo viacerých chromozómov), spájané s horšou prognózou
- výkonnostný stav pacienta (ECOG  $\geq$  2 [Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina])
- Vlastnosti ochorenia
  - zvýšený počet bielych krviniek v čase stanovenia diagnózy, definovaný ako  $>30 \times 10^9$
  - zvýšený počet leukocytov v čase stanovenia diagnózy, definovaný ako  $>50\,000/\mu\text{L}$
  - imunofenotyp – napr. podtyp Pro-B spojený s horšou prognózou
  - cytogenetika – chromozómové abnormality (Ph+/t(4, 11), hypodiploidia ako nepriaznivé faktory)
  - molekulárna genetika – rôzne genetické prestavby a delécie
  - infiltrácia CNS – prítomnosť ochorenia v CNS v čase diagnózy je asociovaná s horšou prognózou
- Odpoveď na liečbu
  - počiatková citlivosť lymfoblastov na kortikosteroidy (prednizón) používané v prefáze pred začatím indukčnej chemoterapeutickej liečby – rizikový je vyšší počet lymfoblastov po prefáze ( $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ )
  - čas do dosiahnutia kompletnej remisie - pomalá odpoveď na úvodnú liečbu je asociovaná so zlou prognózou
  - minimálna reziduálna choroba (z angl. minimal residual disease, MRD) - významný prognostický faktor, pretrvávajúca MRD po úvodnej liečbe koreluje s horšou prognózou

Pacienti sú po stanovení diagnózy stratifikovaní do skupín so štandardným rizikom (SR, z angl. standard risk) a vysokým rizikom (HiR, z angl. high risk), pričom do skupiny SR patria všetci pacienti bez prítomného rizikového faktora.

### **Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [1, 5, 7]**

Medzi iniciálne príznaky patrí bledosť, únava, krvácanie, horúčka a infekcie v dôsledku anémie, trombocytopenie a neutropenie, ktoré vyplývajú z infiltrácie kostnej drene a vytlačenia normálnych krvotvorných buniek leukemickými. Infekcie sú častou komplikáciou u pacientov s ALL a sú najčastejšou príčinou úmrtí. Pri stanovení diagnózy môžu mať niektorí pacienti aj infiltráciu sleziny, pečene a lymfatických uzlín. Klinicky významné je postihnutie mediastína (14% chorých) a CNS (7%). Vzácnnejšie je postihnutie testes a pleury. Postihnutie CNS sa môže prejavovať bolesťou hlavy, vracaním a neurologickými príznakmi postihnutia hlavových nervov. Pacienti sa často sťažujú aj na bolesť kostí a kĺbov, ktoré vznikajú v dôsledku leukemickej infiltrácie kostí. Tzv. „B symptomatológia“ (úbytok hmotnosti, horúčka, nočné potenie), všeobecne spájaná s lymfómami, je tiež častým počiatočným príznakom.

Relatívna miera 5-ročného celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) pre všetkých pacientov s ALL je na základe anglických dát 65%, vo vekovej kategórii dospelých nad 40 rokov klesá na úroveň 20% [8]. Podľa údajov z rozsiahlych európskych registrov bolo v rokoch 2006-2008 zaznamenané vo vekovej skupine 55 - 64 rokov 5-ročné OS < 30% a vo vekovej skupine  $\geq$  65 rokov < 20%, zatiaľ čo vo vekovej skupine 15 - 54 rokov je > 50% [9]. Relaps postihne viac ako polovicu pacientov s ALL, pričom pravdepodobnosť navodenia druhej remisie je oveľa nižšia než v prvej línii liečby, v dôsledku čoho je medián prežívania po relapse iba 4-8 mesiacov. 5-ročné OS relabujúcej ALL je nižšie ako 15% [10].

### **3.1.2. Cesta pacienta**

#### **Diagnostika ochorenia (A0024)[4, 10]**

Podozrenie na ALL majú jedinci so zistenými cirkulujúcimi lymfoblastami v krvnom obraze, najmä ak trpia nevysvetliteľnými cytopéniami a/alebo lymfadenopatiou, splenomegáliou či hepatomegáliou [5].

Bezodkladne po vyslovení podozrenia na ALL na základe patologického nálezu v krvnom obraze je potrebné pristúpiť k odberu kostnej drene. Štandardnou procedúrou na získanie vzorky je aspirácia kostnej drene z hrudnej kosti alebo panvy. Súčasné štandardy pre diagnostiku ALL integrujú bunkovú morfológiu, imunofenotypizáciu a genetiku/cytogenetiku, preto sa odporúča vykonať diagnostickú aspiráciu kostnej drene v špecializovanom hematoonkologickom centre, ktoré má možnosť komplexného a posúdenia aspirátu. Iniciálne diagnostické

vyšetrenie sa odporúča urobiť urýchlene a pred akoukoľvek chemoterapiou (do 1–2 pracovných dní) na skrátenie času do začiatku liečby, pričom je potrebné:

- potvrdenie diagnózy ALL,
- odlíšenie B-ALL ALL od T-ALL,
- odlíšenie Philadelphia (Ph) chromozóm pozitívnej (Ph+) ALL a Ph-negatívnej (Ph-) ALL (potrebná odlišná terapia).

Diferenciálna diagnostika sa zameriava na odlíšenie ALL od ochorení s podobnou morfológiou, ako napríklad leukémia/lymfóm Burkittovho typu, akútna myeloidná leukémia s minimálnou myeloidnou diferenciáciou či lymfoblastový zvrät chronického myeloidnej leukémie. Podľa WHO (Svetová zdravotnícka organizácia, z angl. World Health Organization) je pre stanovenie diagnózy ALL určujúca infiltrácia kostnej drene lymfoblastami v počte prevyšujúcom 25 %; avšak na jednoznačné určenie diagnózy výsledky bunkovej morfológie nepostačujú.

Na imunofenotypizáciu sa používa prietoková cytometria a slúži na odlíšenie typu a podtypu ALL. Medzi ďalšie štandardné laboratórne vyšetrenia ovplyvňujúce prognózu a liečbu patria cytogenetické a molekulárno-genetické testy na vyšetrenie karyotypu a genetických abnormalít pomocou fluorescenčnej in-situ hybridizácie (fluorescence in situ hybridization, FISH) a polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR). Dôležité je hlavne rýchle preukázanie prítomnosti chromozómu Philadelphia, keďže má dopad na výber a zloženie terapie. Diagnostika je završená identifikáciou cieľov pre sledovanie MRD – buď definíciou fenotypu asociovaného s leukémiou (leukaemia-associated immunophenotype, LAIP) pre sledovanie pomocou prietokovej cytometrie alebo senzitivného molekulárneho markeru pre kvantifikáciu pomocou PCR. Rôzne zobrazovacie metódy ako napr. zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic resonance imaging, MRI), počítačová tomografia (Computed tomography, CT) a i. môžu byť použité na detekciu rozšírenia ochorenia mimo krvného riečiska. Pravidelné sú krvné vyšetrenia na stanovenie krvného obrazu, biochémie, funkcie pečene, krvnej zrážanlivosti a pod. Pred transplantáciou kostnej drene sa vykonáva typizácia ľudského leukocytárneho antigénu (Human leukocyte antigen, HLA) na určenie vhodnosti transplantácie od darcu. Okrem toho by mali všetci pacienti v čase stanovenia diagnózy podstúpiť lumbálnu punkciu a vyšetrenie mozgovomiechového moku, aby sa vylúčila leukemická infiltrácia CNS.

Klinický odborník uviedol, že klinické príznaky závisia od manifestácie ALL – diferenciálna diagnostika febrilných stavov, leukocytózy, lymfadenopatie až infiltrácie CNS. Pacienti ku klinickému odborníkovi väčšinou prichádzajú od rajónneho hematológa, prípadne od otorinolaryngológa (ORL) alebo infektológa. Podľa odborníka sú realizované v praxi komplexné vyšetrenia kostnej drene (morfológia, fenotyp, genetika + trepanobiopsia kostnej drene), niekedy sa vykonáva biopsia lymfatickej uzliny.

## **Liečba pacienta (A0025) [4, 10]**

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

Ide o akútnu a agresívnu formu leukémie, kde sa stav ochorenia rýchlo zhoršuje, preto je potrebné začať liečbu bezodkladne po stanovení diagnózy ALL. Štandardom liečby v prvej línii je dlhodobá kombinovaná chemoterapia rôznej intenzity podľa veku a výkonnostného stavu pacienta, ktorá má za cieľ dosiahnutie prvej kompletnej remisie (CR1, z angl. complete remission), t. j. vymiznutie leukemických buniek z periférnej krvi, kostnej drene a všetkých ostatných postihnutých orgánov. Štandardnou liečbou ALL u dospelých je dlhodobá chemoterapia (SCh).

Liečba zvyčajne prebieha v troch fázach:

- Indukčná fáza – cieľom je navodenie CR1
- Konsolidačná fáza a udržiavacia fáza – cieľom je zníženie rizika neskorých relapsov

Indukčnej liečbe spravidla predchádza 5-7 dní trvajúca prefáza glukokortikoidmi zameraná na zmenšenie objemu nádoru pred podaním vysokých dávok chemoterapie, čo slúži ako prevencia syndrómu rozpadu nádoru. V tejto fáze sa môže podať aj prvá intratekálna liečba na profylaxiu postihnutia CNS. Čas potrebný na prefázovú liečbu umožní aj získanie úplných výsledkov diagnostických vyšetrení, napr. cytogenetických, molekulárno-genetických. Odpoveď na prefázovú terapiu definuje chemosenzitivitu ochorenia a priaznivú prognostickú skupinu pacientov, pretože dobrí respondenti na prednizón zvyčajne vykazujú celkovo lepšiu prognózu.

V skupine pacientov so SR je vysoká úroveň OS dosiahnutá aj samotnou SCh, v skupine HiR sa odporúča po dosiahnutí CR1 pristúpiť k alogénnej transplantácii kmeňových buniek (allo-SCT, z angl. allogenic stem-cell transplantation); z dôvodu času potrebného na nájdenie vhodného darcu je dôležité identifikovať HiR pacientov už pri stanovení diagnózy.

Liečebné protokoly rozlišujú štyri skupiny dospelých pacientov, ktoré sa líšia najmä rizikom rozvoja hematologickej a nehematologickej toxicity:

- dospievajúci a mladí dospelí (z angl. adolescents and young adults, AYA) vo veku od 15/18 až 35/40 rokov;
- dospelí vo veku 35/40 až 55/60 rokov;
- starší dospelí vo veku > 55/60 rokov schopní podstúpiť intenzívnu liečbu;
- „krehkí“ (z angl. frail) pacienti neschopní podstúpiť intenzívnu liečbu, zvyčajne vo veku 70/75 a viac rokov.

Preferovaným liečebným režimom pre skupinu AYA sú protokoly pediatrického typu vyznačujúce sa vyššou intenzitou SCh a kortikosteroidov, použitím asparaginázy, intenzívnejšou liečbou cielenou na CNS a len krajným využitím SCT. Pre starších pacientov boli zavedené do praxe menej intenzívne protokoly pozostávajúce z kortikoidov, vinkristínu a asparaginázy; vo všeobecnosti vynechávajú antracyklíny a alkylačné látky, aby sa zabránilo skorému úmrtiu v súvislosti s liečbou. Dospelým s Ph+ ALL by sa mal v prvej línii k chemoterapii pridať inhibítor tyrozínkinázy (TKI).

#### **Liečba relapsov ALL:**

Relaps je spôsobený zvyškovými leukemickými bunkami, ktoré prežijú prvotnú liečbu. Keďže sa jedná o pacientov, ktorí zrelabovali po indukčnej SCh, ALL v relapse sa považuje za chemorezistentné ochorenie. Cieľom nasledujúcich línii liečby je dosiahnutie ďalšej kompletnej remisie s následnou možnosťou podstúpenia allo-SCT, čo v súčasnosti predstavuje jedinú etablovanú kuratívnu možnosť. Navodenie druhej remisie (CR2) má oveľa nižšiu pravdepodobnosť ako pri iniciálnej liečbe. Pre prognózu pacientov s relapsom je veľmi dôležitý čas od diagnózy (skoršie relapsy majú horšiu prognózu), miesto vzniku relapsu a imunofenotyp [11].

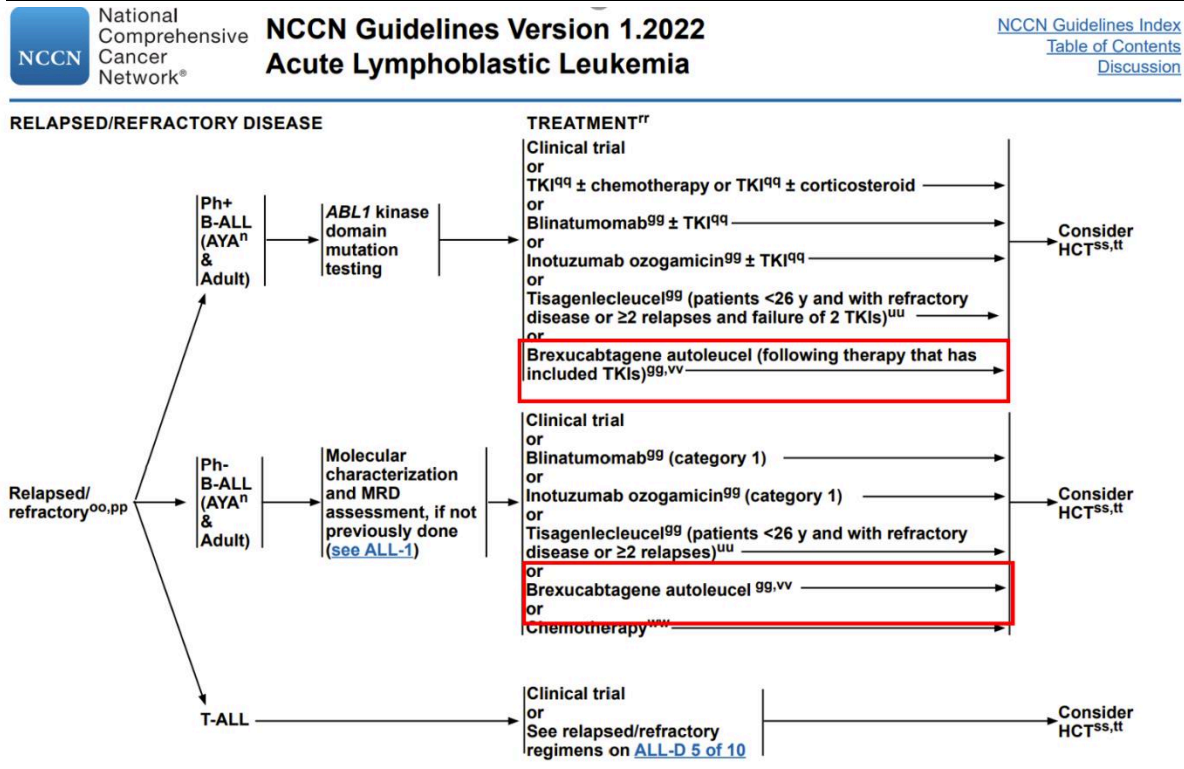
#### **Medzinárodné odporúčania**

ESMO (European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu) postupy pre liečbu ALL sú z roku 2016, preto nezahŕňajú odporúčanie CAR T-bunkovej liečby, uvádzajú však možnosť zúčastniť sa jej klinického skúšania. Taktiež liečbu blinatumomabom (BLI) alebo inotuzumab ozogamicínom (IO) spomínajú zatiaľ len v súvislosti s prebiehajúcimi randomizovanými klinickými skúšaniami (RCT, z angl. randomised controlled trial) ako sľubné nové prístupy. Uvádzajú, že najpoužívanejšie SCh režimy v Európe sú režimy obsahujúce fludarabín a antracyklíny, napríklad FLAG-Ida (fludarabín, cytarabín, faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony-stimulating factor, GCSF) a idarubicín). Ďalšie štandardne používané SCh prístupy sú podľa ESMO režimy založené na klofarabínoch a lipozomálnom vinkristíne. Pacientom s relabovanou Ph+ ALL by sa mali ponúknuť TKI novej generácie (nilotinib, dasatinib alebo ponatinib), keďže na rozdiel od opakovanej liečby myelosupresívnou SCh zachovávajú výkonnostný stav pacienta.

Americká NCCN (National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná onkologická sieť) v postupoch z roku 2022 odporúča v populácii adolescentov a mladých dospelých (AYA, vekové rozmedzie cca 15- 39 rokov) a dospelých pacientov s r/r ALL [12]:

- s Ph negativitou: liečba protilátkami - BLI alebo IO s následnou allo-SCT. V postupoch z roku 2022 sa uvádza možnosť CAR-T (z angl. chimeric-antigen receptor) liečby brexukabtagén autoleucelom
- s Ph pozitivitou: možnosti liečby sú rovnaké v kombinácii s TKI (TKI+BLI, TKI+IO, TKI+chemoterapia), v prípade indikácie liečby brexukabtagén autoleucelom je podmienkou aj zlyhanie liečby TKI.
- Všetkým pacientom sa odporúča zvážiť zaradenie do klinického skúšania nových liečebných možností, akými sú napríklad autológna SCT, imunomodulácia a CAR-T terapia.
- V prípade neskorých relapsov, ktoré sú definované ako relapsy po viac než troch rokoch od diagnózy, je možné zopakovať indukčnú chemoterapiu.

Obrázok 1: Schéma znázorňujúca odporúčania NCCN v liečbe ALL



Zdroje: [1, 12]

Česká hematologická spoločnosť (ČHS) [10] uvádza, že liečba relapsov ALL nemá stanovený štandard a je považovaná za experimentálnu. U dospelých pacientov s relapsom odporúča **v prípade neskorého relapsu** podanie jedného z vysokodávkových chemoterapeutických režimov, prípadne zopakovanie indukčnej chemoterapie. Základom záchranných režimov sú podľa ČHS vysoké dávky cytarabínu a/alebo metotrexátu - režimy FLAG (fludarabín, cytarabín a GCSF), FLAG-IDA, MTX/ARAC (metotrexát/cytarabín), CLAEg (cytarabín, etopozid a kladribín), alebo režim Hyper-CVAD (kombinácia cyklofosfamidu, vinkristínu, antracyklínu a glukokortikoidov). **V prípade molekulárneho relapsu** (splnené kritéria kompletnej remisie, ale novo detegovaná MRD  $\geq 10^{-4}$  alebo  $\geq 0,01\%$ ) je odporúčaný BLI ako liečivo voľby pri Ph negatívnej ALL. **V prípade hematologického relapsu** Ph negatívnej ALL ČHS uvádza liečivá BLI a IO, kde je potrebné pred začiatkom liečby stanoviť pozitívitu antigénov CD19 a CD22 u pacienta s relapsom. V prípade veľkých nádorových mäs (viac ako 50 % blastov v kostnej dreni alebo extramedulárne postihnutie) možno podľa výsledkov klinických štúdií očakávať lepšiu odpoveď na liečbu IO než na BLI, hoci priame porovnanie chýba. Pri relapse Ph+ ALL sa odporúča testovanie na mutácie v tyrozínkinázovej doméne fúzneho génu BCR-ABL, keďže výsledok môže ovplyvniť výber TKI.

CAR-T bunková terapia je odporúčaná u detí a mladých dospelých pacientov do 25 rokov vrátane, spĺňajúcich indikačné kritériá (refraktérne ochorenie, relaps po transplantácii alebo 2. a neskorší relaps), u ktorých je táto liečba metódou voľby. Liečba relapsov, ktorá nevedie k allo-SCT, nie je považovaná za kuratívnu liečbu. Paliatívna liečba relapsov spočíva v rôznych kombináciách nízkych dávok viacerých liečiv v režimoch ako mini-hyper-CVD (cyklofosfamid, vinkristín, dakarbazín), mini-MTX/AraC (metotrexát, cytarabín), VAD (vinkristín, doxorubicín, dexametazón), POMP (6-merkaptopurín, vinkristín, metotrexát, prednizón), prípadne samotné kortikoidy alebo symptomatická liečba. Odporúčania ČHS podľa jednotlivých scenárov sú uvedené v prehľadovej tabuľke nižšie.

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

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

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

Zdroj: [10]

### **Klinická prax na Slovensku**

Neexistujú národné štandardné postupy; liečba ALL na Slovensku sa riadi medzinárodnými odporúčaniami. Podľa klinického odborníka je snaha zjednotiť centrá na Slovensku pre dospelých pacientov, posledné roky je všeobecne aplikovaný nemecký protokol GMALL 7/2003 aj s MRD sledovaním.

Klinický odborník vo svojom vstupe uviedol, že v súčasnej klinickej praxi sa pri liečbe r/r B-ALL po 1. línii chemoterapie používa hlavne BLI alebo IO, pri Ph pozitívnej ALL je indikovaná aj liečba TKI – ponatinibom. Liečbu sprevádza intra-thekálna profylaxia pre vysoké riziko invázie do CNS. O výbere liečby rozhoduje forma relapsu (medulárny/extramedulárny) a poškodenie/infiltrácia iných orgánov. Pri ďalšom relapse/refrakterite na liečbu sú tieto liečivá alternované. Záchrannú chemoterapiu predstavuje režim FLAG-IDA, FLAG alebo C-VAD/MA (cyklofosfamid, vinkristín, adriamycín, dexametazón, metotrexát, cytozín-arabinozid). Chemoterapiu považuje klinický odborník za inferiornu a jej používanie je na ústupe. V súčasnosti je podľa odborníka preferovaná biologická liečba (BLI, IO) pre jej vyššiu účinnosť a relatívne menšiu toxicitu (infekcie) s prípadnou možnosťou následnej transplantácie u vhodných pacientov - „bridge to transplant“. Pacienti nevhodní na allo-SCT pokračujú konsolidáciou biologickou liečbou. Podľa odborníka sa používajú aj kombinácie cieľovej liečby a chemoterapeutického režimu – napr. hyperCVAD/MA + IO. V prípade následnej liečby (po hodnotenom liečive) uvádza odborník paliáciu/inú cieľovú liečbu alebo aj 2. alogénnu transplantáciu v závislosti od stavu pacienta.

## 3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
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 (B0001)[1, 13]

#### Brexukabtagén autoleucel (KTE-X19)

Liek Tecartus (brexukabtagén autoleucel), označovaný aj ako KTE-X19, je imunoterapeutický liek zameraný na elimináciu B-buniek s expresiou CD19. Na prípravu lieku Tecartus sa odoberú vlastné T-bunky pacienta a geneticky sa modifikujú ex vivo transdukciou gama-retrovírusom, aby exprimovali chimérický antigénový receptor (CAR, z angl. chimeric antigen receptor), ktorý obsahuje myš anti-CD19 fragment (scFv). Anti-CD19 CAR T bunky sa expandujú a infundujú späť do pacienta, kde môžu rozpoznať cieľové bunky exprimujúce CD19. Po interakcii anti-CD19 CAR T-buniek s cieľovými bunkami s expresiou CD19 sa T-bunky aktivujú, nastane ich proliferácia a vylúčenie zápalových cytokínov a chemokínov, čo má následne viesť k usmrteniu nádorových buniek s expresiou CD19.

Liečba ALL pozostáva z jedného infúzneho vaku, ktorý obsahuje bunkovú infúziu disperziu CAR-pozitívnych životaschopných buniek suspendovaných v roztoku Cryostor CS10. Cieľová dávka pre indikáciu ALL je  $1 \times 10^6$  CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek na kg telesnej hmotnosti s maximálne  $1 \times 10^8$  CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami v prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou. KTE-X19 sa vyrába z leukaferézového materiálu získaného od jednotlivých pacientov, a preto je tento liek pre každého pacienta jedinečný.

Držiteľ registrácie (DR) je povinný zabezpečiť, že sa KTE-X19 bude dodávať len nemocniciam a pridruženým centrom, ktoré sú kvalifikované v súlade so schváleným programom kontrolovanej distribúcie, a že zdravotnícki pracovníci zapojení do liečby pacienta absolvovali vzdelávací program. DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) zároveň uvádza predpoklad, že minimálne v prvých 2-3 rokoch sa bude liečba CAR-T bunkovou liečbou na Slovensku realizovať zatiaľ len v jednom centre – v Národnom onkologickom ústave v Bratislave.

#### Indikácia pacienta, príprava a podanie liečby tis-cel: [11, 13, 14, 15]

V tejto časti uvádzame predpokladaný priebeh na základe popisu v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics), zdrojov, ktoré uvádza DR vo FER a na základe odpovede DR na žiadosť o súčinnosť č. 1.

Lekár, špecialista na hematologické malignity, na základe medicínskych kritérií zhodnotí vhodnosť pacienta na liečbu KTE-X19 a v súlade s indikačným obmedzením požiada zdravotnú poisťovňu o schválenie liečby. Podrobné odporúčania pre indikačné a vylučovacie kritéria pre CAR-T bunkovú liečbu ako aj správne použitie CAR-T bunkovej terapie boli publikované Európskou spoločnosťou pre transplantáciu kostnej drene (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation), Spoločnou akreditačnou komisiou ISCT a EBMT (JACIE) a Európskou hematologickou spoločnosťou (European hematology association, EHA) [16].



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

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

Zdroj: [16]

Po odsúhlasení liečby predloží poskytovateľ zdravotnej starostlivosti (certifikované pracovisko, s ktorým bude uzatvorená tzv. *Rámcová zmluva o dodávke produktov autológnej bunkovej terapie*) objednávku na autológnu 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. V príslušnom laboratóriu sa bunky rozmrazia a geneticky upravujú pomocou transdukcie retrovírusovým vektorom. Bunky sa namnožia na cieľové množstvo a po kontrole kvality sa opäť zamrazia a odošlú do liečebného centra. KTE-X19 sa uchováva zmrazený v plynnej fáze kvapalného dusíka ( $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), v takejto forme je stabilný jeden rok.

Pred liečbou sa musí podať režim lymfodeplečnej chemoterapie zložený z cyklofosfamidu  $900\text{ mg/m}^2$  v deň 2. a fludarabínu  $25\text{ mg/m}^2$  v 4., 3. a 2. deň pred infúziou KTE-X19. Pred začatím režimu lymfodeplecie sa musí potvrdiť dostupnosť liečby. K podaniu KTE-X19 má dôjsť 2 až 14 dní po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie.

Proces od odberu buniek po ich modifikáciu a podanie pacientovi trvá pri CAR-T terapiách vo všeobecnosti v priemere 4-6 týždňov, proces schvaľovania liečby je dlhý približne 4 týždne. Na kontrolu ochorenia počas prípravy KTE-X19 sa môže pacientovi podať tzv. premostovacia liečba (z angl. bridging therapy), ktorá je zvolená na individuálnej báze (v závislosti od ochorenia, predchádzajúcej liečby a stavu pacienta). V prípade stabilného ochorenia je možné premostovaciu liečbu vynechať. Niektorí pacienti s refraktérnym a rýchlo progredujúcim ochorením sú z dôvodu dlhšej prípravy lieku nevhodní na liečbu CAR-T bunkami [11].

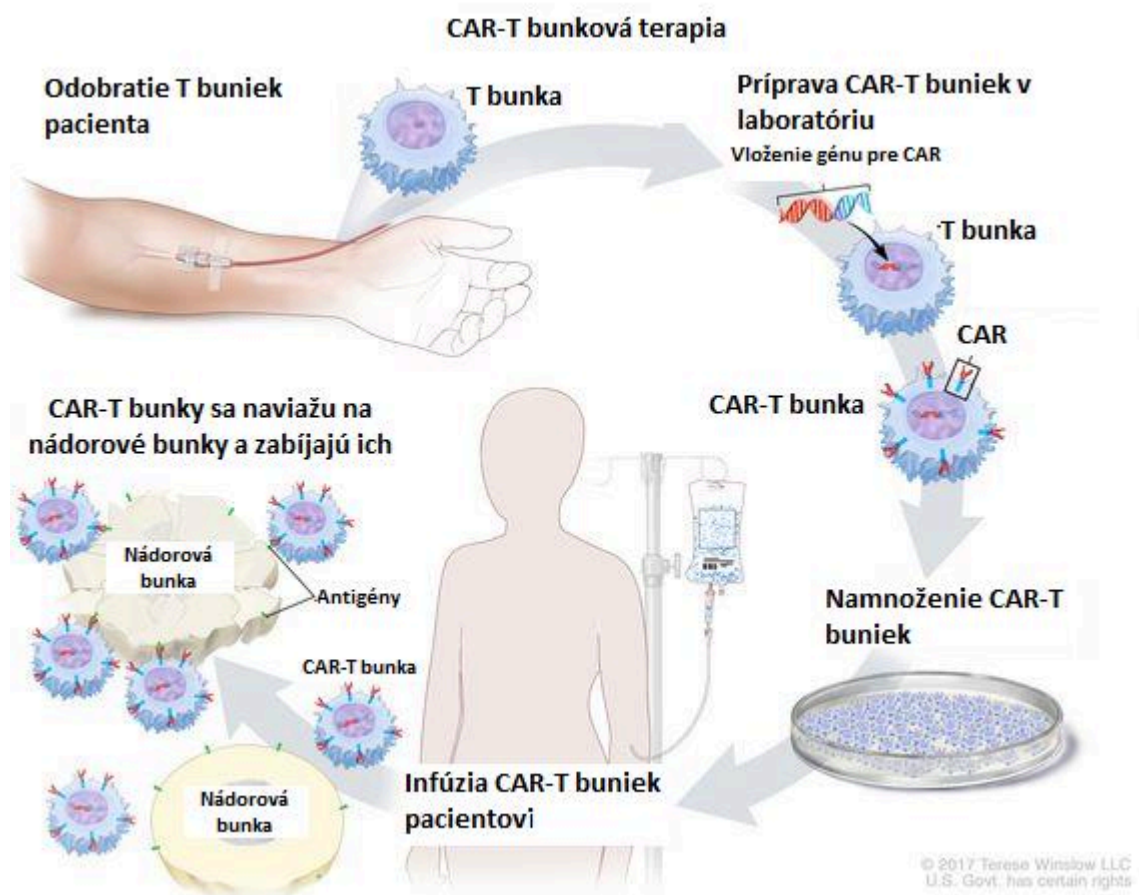
KTE-X19 musí podávať vyškolený lekár so skúsenosťami s liečbou hematologických malignít. V centre dochádza k rozmrazeniu lieku a podaniu pacientovi vo forme intravenózneho infúzie.

DR opakované podanie lieku Tecartus nepredpokladá, nakoľko takéto použitie by nebolo v súlade s registračnými štúdiami lieku Tecartus. Opodstatnené môže byť podľa DR len sporadicky v individuálnych prípadoch, kedy rast upravených CAR T buniek pacienta umožní vytvorenie druhého vaku produktu autológnej bunkovej terapie a pacient zároveň po podaní prvej infúzie postúpi do skorého relapsu bez vhodných liečebných alternatív. Dodatočné náklady na výrobu lieku by však v takomto prípade poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti nevznikli [odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 1], iba náklady súvisiace s prípravou pacienta, podaním liečby a jeho sledovaním.

### Manažment nežiaducich účinkov

Podanie lieku Tecartus môže viesť k závažným, život ohrozujúcim, či fatálnym reakciám ako je syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS, z angl. cytokine release syndrome) a závažné neurologické nežiaduce udalosti, taktiež známe ako syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS). Pred podaním infúzie musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade CRS, ako aj núdzové vybavenie. Kvalifikované zdravotnícke zariadenie musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. S ohľadom na možný veľmi rýchly nástup niektorých komplikácií je odporúčané, aby bol pacient prvých 14 dní po podaní lieku hospitalizovaný. Po prepustení by ďalšie dva týždne mal zotrvať vo vzdialenosti do 60 minút od nemocnice kde dostal liečbu, alebo v blízkosti iného centra s nepretržite dostupným personálom vyškoleným na rozpoznanie a liečbu prejavov a príznakov potenciálneho CRS, ICANS a iných toxicít súvisiacich s podaním KTE-X19. Vzhľadom na tieto odporúčania DR predpokladá, že pacient bude hospitalizovaný celkovo 28 dní po podaní lieku.

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



Zdroj: [17]

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

Tecartus bol Európskou komisiou (European commission, EC) v roku 2020 podmienične schválený na použitie v krajinách Európskej únie pre indikáciu lymfóm z plášťových buniek (MCL, z angl. mantle cell lymphoma); dňa 02.09.2022 mu bola rozšírená indikácia aj na liečbu refraktérnej a relabujúcej ALL (predmet tohto hodnotenia). Keďže sa jedná o život ohrozujúce ochorenie postihujúce menej než 5 z 10 000 osôb v Európskej únii, Tecartus spĺňa definíciu lieku na ojedinelé ochorenia a 19.10.2020 mu bola v tejto súvislosti udelená EMA (European medicines agency, Európska lieková agentúra) orphan deziagnácia [19].

Podmieničné povolenie na udelenie lieku na trh (conditional marketing authorisation) bolo udelené v záujme verejného zdravia, pretože liek rieši neuspokojenú medicínsku potrebu a prínos okamžitej dostupnosti prevažuje nad rizikom vyplývajúcim z menej komplexných údajov, ako sa bežne vyžaduje pre registráciu technológie. DR sa zaviazal dodať údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti a bezpečnosti liečby u všetkých liečených pacientov v rámci aktuálne prebiehajúcej štúdie ZUMA-3 do 31.10.2024.

Plné znenie aktuálnej indikácie lieku Tecartus v EÚ:

- liečba dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).
- liečba dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B-bunkových prekursorov (r/r B-ALL).

DR podal žiadosť o zaradenie lieku Tecartus do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 7.3.2023 a žiada o úhradu lieku vo forme infúznej disperzie, ktorá je určená výhradne na autológne jednorazové podanie.

### 3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou B-bunkových prekursorov (r/r B-ALL).

- Hradená liečba sa môže indikovať v certifikovanom pracovisku.
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).

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

### 3.2.4. Komparátory (B0001)[1, 20, 21]

#### Režimy, ktoré považujeme za relevantné komparátory:

DR uvádza vo FER porovnanie KTE-X19 so 4 komparátormi – blinatumomabom (BLI), záchrannou chemoterapiou (zástupný režim FLAG-IDA [fludarabine, cytarabine, filgrastím + idarubicín]), ponatinibom (PON) a inotuzumab ozogamicínom (IO). Ponatinib je indikovaný pre subpopuláciu pacientov s Ph+ r/r B-ALL, BLI pre Ph- CD19+ r/r B-ALL a inotuzumab ozogamicín pre subpopuláciu pacientov s CD22+ r/r B-ALL. Antigény CD19 a CD22 sú prítomné u väčšiny pacientov s B-ALL, ale ich pozitivita v čase relapsu by sa mala overiť pred začatím špecifickej liečby [10]. Klinický odborník uviedol ako liečivá využívané v klinickej praxi IO, BLI, PON a v menšej miere chemoterapia (na ústupe). NIHO akceptuje komparátory zvolené DR.

**Blinatumomab (BLI)** je protilátka, ktorá je schopná sa naviazať na proteín CD19 na povrchu B-buniek, vrátane leukemických buniek. Viaže sa aj na proteín CD3, ktorý sa nachádza na T-bunkách. BLI teda pôsobí ako “most” medzi T- a B-bunkami a spôsobuje uvoľnenie látok z T-buniek, ktoré majú usmrtiť nádorové B-bunky [22].

Liečba je podľa SPC podávaná v cykloch (28 dní) kontinuálnej infúzie. Pacienti s relabujúcou alebo refraktérnou B-prekursorovou ALL môžu absolvovať 2 liečebné cykly. Ak je dosiahnutá úplná remisia ochorenia, môžu absolvovať až 3 ďalšie cykly konsolidačnej liečby BLI. Odporúčaná denná dávka závisí od hmotnosti pacienta. Pacienti s hmotnosťou väčšou alebo rovnajúcou sa 45 kg dostávajú fixnú dávku a pre pacientov s hmotnosťou menšou ako 45 kg sa dávka počíta z plochy povrchu tela [23].

BLI je uvedený v odporúčaní NCCN a ČHS ako možnosť liečby B-ALL v rovnakej línii ako CAR-T terapia. Na Slovensku je kategorizovaný vo forme prášku na prípravu infúzneho koncentráту a roztoku na prípravu infúzneho roztoku v indikácii pre dospelú populáciu:

- na liečbu relabujúcej alebo refraktérnej B-prekursorovej ALL s negatívnym chromozómom Philadelphia a pozitívnym CD19 vhodných na transplantáciu.

**Záchranná (salvage) chemoterapia (Sch)**, ktorá pozostáva z rôznych režimov chemoterapie využívajúcich viaceré cytostatiká s rôznym dávkovaním. Cieľom chemoterapie je likvidácia nádorových buniek alebo zastavenie ich rastu v organizme, efekt však nie je špecifický – dochádza k poškodeniu aj iných zdravých buniek, najmä rýchlo sa deliacich. Mechanizmus účinku závisí od konkrétneho liečiva. Väčšina cytostatík je podávaná intravenózne, prípadne perorálne vo forme tabliet, liečbu je možné podávať počas hospitalizácie v nemocnici alebo ambulantne. Odborné spoločnosti uvádzajú rozličné režimy chemoterapie, liečba nie je štandardizovaná. Klinický odborník uviedol ako režimy záchranej chemoterapie FLAG, FLAG-IDA alebo hyper C-VAD, prípadne kombinovanie režimu s cieľovou liečbou. DR pre účely farmako-ekonomického modelovania zvolil režim FLAG-IDA (fludarabín, cytarabín, filgrastím + idarubicín), pričom predpokladá intravenózne podanie počas hospitalizácie v dĺžke 28 dní a náklady na liečbu modeluje cez kód DRG. Predpokladáme obdobnú účinnosť medzi jednotlivými režimami chemoterapie, rovnako ako v prípade NIHO hodnotenia lieku Kymriah v indikácii B-ALL [24, str. 25].

**Inotuzumab ozogamicín (IO)** je monoklonálna protilátka naviazaná na malú molekulu N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu. Protilátka dokáže rozoznať a naviazať sa na CD22 proteín na povrchu nádorových B-buniek. Po naviazaní bunka prijme liek, kde začne účinkovať kalicheamicín, čo má nádorovú bunku zabiť [25]. IO sa podáva intravenóznou infúziou v 3 – 4 -týždňových cykloch, podáva sa v 3 rozdelených dávkach v 1., 8. a 15. deň cyklu. Dávka závisí od plochy tela pacienta ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a režimu dávkovania pre jednotlivý cyklus [26]. IO je odporúčaný NCCN a ČHS ako možnosť liečby u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou B-ALL. IO je na Slovensku kategorizovaný vo forme prášku na infúzy koncentrát s nasledovným indikačným obmedzením:

- hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia u dospelých pacientov s R/R ALL z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek. U dospelých pacientov s R/R ALL z prekursorov CD22-pozitívnych B-buniek pozitívnu na Philadelphia chromozóm musela zlyhať liečba aspoň 1 inhibítorom tyrozínkinázy. Ak nedôjde k úplnej remisii po dvoch cykloch podania liečby, ďalšia liečba nie je hradená.

**Ponatinib (PON)** je inhibítor tyrozínkinázy (TKi), pôsobí na tyrozínkinázu nazývanú Bcr-Abl. Tyrozínkinázy sú enzýmy nachádzajúce sa na povrchu leukemických buniek, ktoré pôsobia ako stimulanty bunkového delenia, ich inhibíciou sa má dočeliť kontrola rastu a šírenia leukemických buniek [27]. TKi predstavujú štandard liečby Ph+ B-ALL, sú podávané od začiatku indukčnej liečby v prvej línii, paralelne s chemoterapiou, bez prerušenia až do allo-SCT [10]. PON sa podáva perorálne, odporúčaná začiatková dávka je jedna 45 mg filmom obalená tableta jedenkrát denne. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ pacient nevykazuje žiadne prejavy progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity [28].

PON predstavuje tretiu generáciu TKi; zástupca prvej generácie TKi je imatinib a druhej dasatinib. Táto postupnosť je reflektovaná aj v indikačnom obmedzení PON:

- hradená liečba sa môže indikovať u dospelých s akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL), ktorí sú rezistentní na dasatinib, netolerujú dasatinib a pre ktorých následná liečba imatinibom nie je klinicky vhodná, alebo ktorí majú mutáciu T315I.

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

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje maximálnu výšku úhrady zdravotnej poisťovne za jedno balenie - vak lieku Tecartus 409 975,97 €. Nakoľko sa jedná o liečbu podávanú počas hospitalizácie v rámci ústavnej starostlivosti, reálna úhrada bude bez marže verejnej lekárne vo výške 393 724,79 €. Táto úhrada vychádza z európskej referenčnej ceny 351 600 €.

Úhrada a kategorizácia v Anglicku a v Českej republike:

- V Anglicku nie je Tecartus štandardne hradený vzhľadom na vysokú mieru neistoty predložených dôkazov. NICE v 06/2023 vydal lieku Tecartus pozitívne odporúčanie na liečbu pacientov vo veku 26 rokov a starších trpiacich r/r B-ALL a na zaradenie do úhrad z *Cancer Drug Fund* po splnení kritérií predložených v rámci *managed access agreement (MAA)*, s požiadavkou na zber ďalších údajov z prebiehajúcich klinických skúšaní a anglických registrov [29].
- V ČR má liek Tecartus stanovenú maximálnu cenu iba v indikácii MCL. Nakoľko je podávaný v ústavnej starostlivosti, poisťenec sa na úhrade lieku nepodieľa [30].

DR v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 1 deklaroval zámer, že k úhrade liečby nedôjde v prípade, že sa začne alebo dokončí výroba lieku ale liek nebude môcť byť podaný z relevantných dôvodov a tiež, že opakované podanie lieku nie je predpokladané. Odporúčame, aby boli s DR dohodnuté podmienky, za ktorých nepríde k úhrade v prípadoch ako je popísané vyššie. V hodnotení teda predpokladáme úhradu lieku iba u pacientov, ktorým je infúzia lieku reálne podaná.

### **3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1, 31]**

DR predpokladá, že schválenie KTE-X19 pre pacientov s r/r ALL by viedlo k naplneniu existujúcej neuspokojenej medicínskej potreby, keďže napriek dostupnosti liečby novými terapiami sa jedná o skupinu pacientov s celkovo zlou prognózou, s mediánom prežívania menej než rok. Jedinou kuratívnu možnosťou je allo-SCT, ktorá je však pre väčšinu pacientov nedostupná z dôvodu nenájdenia vhodného darcu či vysokého rizika spojeného so zákrokom, nakoľko mortalita, morbidita a miera relapsov po transplantácii zostáva vysoká. DR popisuje prínos liečby KTE-X19 na základe jednoramennej štúdie v ukazovateľoch OS, RFS, OCR, MRD či DOR, ktoré sú bližšie popísané v časti 4.2.1.

Klinický odborník sa vyjadril, že relaps ochorenia predstavuje klinicky veľmi závažný medicínsky problém a prognóza skoro všetkých pacientov je infaustná. Už zlepšenie miery CR na 60% a 5-ročného prežívania na 30% by podľa odborníka predstavovalo veľmi významný prínos pre pacientov. Predĺženie RFS znamená pre pacienta s ALL možnosť podstúpenia alogénnej transplantácie (ak nebol transplantovaný iniciálne). Za najdôležitejšie ukazovatele považuje CR, RFS a OS. Liečbu KTE-X19 považuje za potenciálne kuratívnu stratégiu u infaustných pacientov.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Klinická účinnosť liečby KTE-X19 bola preukazovaná u pacientov s B-ALL v jednoramennej klinickej štúdii ZUMA-3 fázy 1 a 2. Pri mediáne dĺžky sledovania ■■■ mesiacov bol u pacientov vo fáze 2, ktorí podstúpili liečbu (mITT populácia) pozorovaný medián OS ■■■ mesiaca (95% CI ■■■). V mITT populácii fázy 2 bol medián RFS ■■■ mesiaca (95% CI ■■■).

Keďže štúdia ZUMA-3 bola jednoramenná, nie je možné priame porovnanie účinnosti voči relevantným komparátormi. Na porovnanie liečebného účinku voči komparátormi IO, BLI a Sch v predmetnej indikácii bolo použité nepriame porovnanie typu MAIC.

V analýze vekovej podskupiny pacientov vo veku 26 rokov a starších bolo v populácii mITT fázy 2 reportované štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s IO a Sch, odhadované OS HR bolo ■■■ voči IO a ■■■ voči Sch. V porovnaní s BLI bola štatistická významnosť dosiahnutá iba v prípade populácie mITT fázy 1+2, v populácii mITT fázy 2 neboli rozdiely štatisticky významné: OS HR = ■■■. V populácii mITT fázy 2 bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie EFS voči liečbe BLI a Sch, odhadované EFS HR bolo ■■■ voči BLI a ■■■ voči Sch. V prípade porovnania s IO neboli rozdiely štatisticky významné, pre mITT populáciu fázy 2 bolo odhadované HR = ■■■. Výsledky MAIC považujeme celkovo za dostatočné pre preukázanie klinického prínosu voči komparátormi IO, BLI a Sch, sú však spojené s vysokou neistotou.

Pre preukázanie klinického prínosu voči PON využíva držiteľ registrácie naivné nepriame porovnanie, v ktorom je porovnávaná Ph pozitívna podskupina pacientov. Výsledky naivného porovnania poukazujú na štatisticky významné zlepšenie OS KTE-X19 voči PON, v populácii mITT fázy 2 bolo odhadované OS HR = ■■■. Použitie naivného porovnania je spojené s vysokou neistotou, keďže patientske charakteristiky a prognostické faktory nie sú pri tomto type porovnania upravené. Prínos voči PON preto nepovažujeme za preukázaný s dostatočnou metodologickou kvalitou.

Liečba KTE-X19 bola na základe hodnotenia štúdie ZUMA-3 spájaná s vysokou mierou závažných nežiaducich udalostí (u 75% pacientov), medzi najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa  $\geq 3$  patrila anémia a pyrexia. Syndróm uvoľnenia cytokínov a neurologické udalosti stupňa  $\geq 3$  sa vyskytli u štvrtiny pacientov (25% a 24%). Údaje z dlhšieho sledovania potvrdzujú bezpečnostný profil KTE-X19. Držiteľ registrácie nepreukázal prínos z hľadiska bezpečnosti voči komparátormi.

Na základe dostupných údajov hodnotenia kvality života v štúdii ZUMA-3 nie je jasné, či by liečba KTE-X19 zlepšila kvalitu života pacientov. Držiteľ registrácie nepreukázal zlepšenie kvality života voči komparátormi.

Výsledky účinnosti ZUMA-3 sú spojené s neistotou, ktorá vyplýva z jej dizajnu (jednoramenná štúdia), nezrelosti dát OS, neistote ohľadom kuratívneho efektu liečby a ďalších limitácií (bližšie informácie v časti 4.4.2). Neistota MAIC vyplýva z dôvodu vysokej redukcie efektívnej veľkosti vzorky, nemožnosti upraviť všetky rozdiely v základných charakteristikách medzi štúdiami a ďalších limitácií MAIC popísaných v časti 4.4.2.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

#### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas zaradenia do štúdie alebo podania liečby po smrť z akejkoľvek príčiny.

#### Morbidity

**Miera OCR** (z ang. overall complete remission) je miera celkovej kompletnej remisie, definovaná ako podiel pacientov s kompletnou remisiou (z angl. complete remission, CR) alebo kompletnou remisiou s neúplnou obnovou krvotvorby (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi).

**RFS** (z angl. relapse-free survival) je prežívanie pacientov bez relapsu, definované ako čas od zaradenia do štúdie alebo podania liečby po relaps ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr.

**Miera MRD negativity** (z angl. MRD negative remission rate) je % pacientov s MRD negatívnou remisiou<sup>10</sup>.

**DOR** (z angl. duration of remission) je trvanie remisie – čas od prvej CR alebo CRi po relaps ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny.

#### Kvalita života

Kvalita života meraná cez dotazník a vizuálnu analógovú stupnicu (z angl. visual analogue scale, VAS) **EQ-5D-5L**. Dotazník meria 5 dimenzií kvality života pacienta (pohyblivosť, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie, úzkosť/depresia) v piatich rôznych úrovniach závažnosti (žiadne, mierne, menej vážne, vážne, extrémne problémy). VAS zaznamenáva zdravie z pohľadu pacienta na vertikálnej vizuálnej analógovej stupnici, kde sú koncové body označené ako najhoršie a najlepšie predstaviteľné zdravie. Dotazník vypracovala skupina EuroQoL [32].

### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie a nepriame porovnanie

Uskutočnené bolo vyhľadávanie v medicínskych databázach podľa kritérií PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie s publikovanými výsledkami u dospelých pacientov s ALL, u ktorých bol podávaný KTE-X19 a niektorý z komparátorov. Neidentifikovali sme štúdiu, ktorá by plne spĺňala kritériá uvedené v PICO. Boli nájdené 4 klinické štúdie čiastočne spĺňajúce PICO, tri z nich sme vylúčili z dôvodu: nesprávnej populácie (detskí pacienti), nesledovania potrebných klinických ukazovateľov alebo bola štúdia iba v štádiu nábora pacientov a neposkytovala výsledky (primárna analýza nebola vykonaná). Identifikovaná bola teda 1 relevantná klinická štúdia – ZUMA-3 (NCT02614066), ktorá v najväčšej miere spĺňala kritériá v PICO.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť KTE-X19 voči komparátorom IO, BLI a SCh pomocou MAIC (z angl. Matching-adjusted indirect comparison, nepriame porovnanie upravené párovaním) a porovnanie s retrospektívnou syntetickou kontrolnou štúdiou Scholar-3, ktorá využívala individuálne patientske dáta (IPD) z historických klinických štúdií. V Scholar-3 boli vytvorené syntetické kontrolné ramená na porovnanie so ZUMA-3, pričom kontrolné rameno reprezentovalo štandard liečby (konkrétne BLI, IO a SCh). Preferujeme nepriame porovnanie s jednotlivými komparátormi využívajúce prospektívne dáta z príslušných RCT komparátorov (ako je MAIC), retrospektívnu štúdiu Scholar-3 považujeme za menej relevantnú z hľadiska hierarchie medicíny založenej na dôkazoch (evidence based medicine, EBM). Preto štúdiu Scholar-3 a jej výsledky nereportujeme v hodnotení NIHO - na dokázanie účinnosti voči komparátorom IO, BLI a SCh uvádzame výsledky MAIC predloženého DR v rámci odpovede na výzvu č. 1.

<sup>10</sup> Definované ako hladina MRD < 10<sup>-4</sup> blastov.

Pre porovnanie s ponatinibom (PON) nebolo možné podľa DR vytvoriť MAIC, nakoľko by viedlo z dôvodu nízkeho počtu pacientov s Ph+ ochorením v štúdiu ZUMA-3 k veľmi malej efektívnej veľkosti vzorky a neistote vo výsledkoch. DR preto pre porovnanie relatívnej účinnosti KTE-X19 s PON zvolil naivné porovnanie. Neidentifikovali sme porovnanie s PON s vyššou metodologickou kvalitou, reportujeme preto v hodnotení výsledky naivného porovnania predloženého DR. Použitie naivného porovnania bolo v prípade PON akceptované aj v hodnotení NICE [29].

Tabuľka 4: Prehľad nepriamych porovnaní

Typ porovnaní	Intervencia (štúdia)	Komparátor (štúdia)
MAIC	KTE-X19 (ZUMA-3)	IO (INO-VATE), BLI (TOWER), Sch (INO-VATE, TOWER)
Scholar-3	KTE-X19 (ZUMA-3)	historická kontrolná kohorta (BLI, IO, Sch)
Naivné porovnanie	KTE-X19 (ZUMA-3)	PON (PACE)

Zdroj: [1]

## Popis klinickej štúdie ZUMA-3 [33, 34]

### Základná charakteristika

Štúdia ZUMA-3 je nezaslepené nerandomizované multicentrické klinické skúšanie fázy 1 a 2 zamerané na určenie účinnosti a bezpečnosti liečby KTE-X19 u dospelých pacientov s r/r B-ALL. Štúdia neobsahovala rameno s komparátorom. Liečba v štúdiu pozostávala z leukaferézy, premostovacej terapie (93% pacientov), CNS profylaktickej liečby, lymfodeplečnej terapie a samotnej infúzie KTE-X19. Vo fáze 1 zameranej na určenie vhodnej dávky bola pacientom podávaná jednorazová liečba KTE-X19 v rôznych dávkach, t.j. fáza jedna mala 3 intervenčné ramená:

- cieľová dávka  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T buniek/kg telesnej hmotnosti, maximálna dávka<sup>11</sup>  $0,5 \times 10^8$ ,
- cieľová dávka  $1 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T buniek/kg telesnej hmotnosti, maximálna dávka  $1 \times 10^8$ ,
- cieľová dávka  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T buniek/kg telesnej hmotnosti., maximálna dávka  $2 \times 10^8$ .

Do fázy 2 bola zaradená odlišná kohorta pacientov, ktorej bola podaná jednorazová intravenózna liečba KTE-X19, cieľová dávka bola  $1 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T buniek/kg telesnej hmotnosti, maximálna dávka  $1 \times 10^8$ . Opakovaná 1 dodatočná liečba KTE-X19 bola možná, ak pacienti dosiahli remisiu leukémie (CR, CRi) po prvej infúzii KTE-X19, následne sprogredovali a splnili požadované kritériá [35]. Iba dvaja pacienti boli opätovne liečení KTE-X19.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 125 pacientov. Do fázy 1 bolo zaradených celkovo 54 pacientov, z čoho 45 pacientov podstúpilo liečbu KTE-X19. Do fázy 2 bolo zaradených 71 pacientov (odlišná skupina pacientov ako v prípade fázy 1), pričom liečbu dostalo 55 z nich. Vo fáze 2 boli hlavné dôvody pre nepodanie liečby nežiaduce udalosti po leukaferéze alebo lymfodeplečnej terapii, nesplnenie požadovaných kritérií po leukaferéze a zlyhanie výroby lieku. Dôkazy o klinickej účinnosti v hodnotení sú zamerané na kohortu pacientov vo fáze 2 a na kombinovaný súbor pacientov - pacienti z fázy 2 + kohorta pacientov z fázy 1 dostávajúca rovnakú cieľovú dávku  $1 \times 10^6$  CAR-T buniek/kg. Jednotlivé pacientske kohorty sú uvedené v prehľadovej tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Prehľad pacientov v štúdiu ZUMA-3

	Počet zaradených pacientov (ITT <sup>12</sup> )	Počet liečených pacientov (MITT <sup>13</sup> )
<b>Fáza 1 - celkovo</b>	54	45
Fáza 1 – dávka $0,5 \times 10^6$	6	6
<b>Fáza 1 – dávka <math>1 \times 10^6</math></b>	28	23
Fáza 1 – dávka $2 \times 10^6$	20	16
<b>Fáza 2</b>	71	55
<b>Fáza 1 + 2 – dávka <math>1 \times 10^6</math></b>	99	78

Zdroj: [33]

Primárnym ukazovateľom vo fáze 1 bolo % pacientov s toxicitou obmedzujúcou dávku. Vo fáze 2 bola primárnym ukazovateľom miera OCR hodnotená nezávislým centrálnym hodnotením.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Kite Pharma.

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie

<sup>11</sup> V prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou.

<sup>12</sup> Z angl. Intention to treat, populácia pacientov zaradená do štúdie, ktorá podstúpila leukaferézu.

<sup>13</sup> Z angl. Modified Intention to treat, počet pacientov podstupujúcich liečbu KTE-X19.



Do štúdie ZUMA-3 boli zaradení pacienti vo veku 18 rokov a starší s r/r B-ALL, definovanou ako:

- primárne refraktérne ochorenie,
- prvý relaps, ak bola prvá remisia  $\leq 12$  mesiacov,
- r/r ochorenie po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej terapie,
- r/r ochorenie po allo-SCT.

Pacienti s Ph+ ochorením boli zaradení, ak netolerovali liečbu TKI alebo ak mali r/r ochorenie napriek liečbe najmenej dvoma rozličnými TKI. Pacienti museli mať viac ako 5% blastov v kostnej dreni, výkonnostný stav podľa ECOG 0-1 a adekvátnu funkciu orgánových systémov. Pacienti, ktorí boli v minulosti liečení BLI, museli mať po ukončení poslednej liečebnej línie potvrdenú expresiu CD19 na nádorových bunkách (blastoch) získaných z kostnej drene alebo periférnej krvi. Ak bola CD19 expresia kvantifikovaná, tak bola potrebná pozitivita na viac ako 90% blastoch.

Do štúdie neboli zaradení pacienti s iným typom leukémie alebo lymfómu. Vyradení boli pacienti s postihnutím CNS so statusom CNS-3<sup>14</sup> a CNS-2<sup>15</sup> a pacienti s aktívnymi ochoreniami CNS (napr. demencia, cerebrálny edém a i.) alebo týmito ochoreniami v anamnéze. Taktiež boli zo štúdie vylúčení pacienti s nedávnym (do 12 mesiacov do náboru) klinicky významným srdcovým ochorením, primárnou imunodeficienciou a pacienti s aktívnou nekontrolovanou infekciou.

### Opis populácie zo štúdie

Základné charakteristiky pacientov v štúdiu ZUMA-3 sú dostupné v tabuľke nižšie (Tabuľka 6) pre mITT populáciu pacientov fázy 2 a kombinovanú mITT populáciu fázy 1+2 (kohorta s dávkou  $1 \times 10^6$  CAR-T buniek/kg).

Tabuľka 6: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu ZUMA-3

Charakteristika	Fáza 2 (n=55)	Fáza 1+2 (n=78)
Vek, medián (rozsah), v rokoch	40 (19-84)	42,5 (18-84)
Vek $\geq 65$ rokov, počet (%)	8 (15)	-
Mužské pohlavie, počet (%)	33 (60)	42 (54)
Výkonnostný stav podľa ECOG, počet (%)		
0	16 (29)	22 (28)
1	39 (71)	56 (72)
Ph+ mutácia, počet (%)	15 (27)	17 (22)
CNS-1 ochorenie, počet (%)	55 (100)	78 (100)
Počet predchádzajúcich línií liečby, medián (rozsah)	2 (1-8)	2 (1-8)
$\geq 3$ predchádzajúce línie liečby, počet (%)	26 (47)	37 (47)
Predchádzajúca liečba BLI, počet (%)	25 (45)	38 (49)
Predchádzajúca liečba IO, počet (%)	12 (22)	17 (22)
Predchádzajúca allo-SCT, počet (%)	23 (42)	29 (37)
Relaps alebo refrakterita (r/r) ochorenia, počet (%)		
Primárne refraktérne	18 (33)	24 (31)
R/r ochorenie na 2 a vyššiu líniu liečby	43 (78)	60 (77)
Prvý relaps s remisiou <12 mesiacov	16 (29)	22 (28)
R/r ochorenie po allo-SCT	24 (44)	30 (38)

Zdroj: [1, 34]

### Čas analýzy dát

Štúdia ZUMA-3 v čase publikácie tohto hodnotenia stále prebiehala. Primárna analýza fázy 2 bola vykonaná pri zbere údajov (z angl. data cut-off) 09/2020 s mediánom sledovania 16,4 mesiaca. Dopusiaľ najnovšou verejne dostupnou analýzou je analýza so zberom údajov 07/2021 s mediánom dĺžky sledovania 26,8 mesiacov. V prípade kombinovaných údajov fázy 2 a fázy 1 (dávkou  $1 \times 10^6$ ) bol medián sledovania 29,7 mesiaca [34]. DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 predložil neverejné nepriame porovnanie, v ktorom boli použité výsledky štúdie ZUMA-3 s novším mediánom sledovania ■■■ mesiacov – tieto údaje neboli v čase hodnotenia zverejnené, pristúpili sme teda k ich začíerneniu.

### Nepriame porovnanie typu MAIC [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1]

<sup>14</sup> Definované ako detekovateľné blasty vo vzorke cerebrospinálneho moku s  $\geq 5$  bielymi krvinkami na  $\text{mm}^3$ , s alebo bez neurologických zmien

<sup>15</sup> Definované ako detekovateľné blasty vo vzorke cerebrospinálneho moku s <5 bielymi krvinkami na  $\text{mm}^3$ , s neurologickými zmenami

Keďže neboli k dispozícii priame dôkazy porovnávajúce KTE-X19 s inými liečbami používanými pri r/r B-ALL, DR predložil ako dôkaz nepriame porovnanie typu MAIC vypracované spoločnosťou PRECISIONheor, ktoré porovnávalo účinnosť KTE-X19 s BLI, IO a chemoterapiou u dospelých pacientov s r/r B-ALL. Cieľom bolo určiť relatívny liečebný efekt v ukazovateľoch OS a RFS/EFS liečby KTE-X19 voči intervenciám považovaných za štandard liečby (z angl. Standard of care, SOC) u dospelých pacientov s r/r B-ALL. Porovnanie bolo založené na patientskych dátach zo štúdie ZUMA-3 s mediánom sledovania ■■■ mesiacov. Predložené MAIC obsahuje výsledky v 2 analýzach:

- hlavná analýza zahŕňa populáciu pacientov vo veku 18 rokov a starších;
- analýza vekovej podskupiny zahŕňala patientsku populáciu vo veku 26 rokov a starších.

### Metóda výberu klinických štúdií

Samotnému nepriamemu porovnaniu predchádzal systematický prehľad literatúry (z angl. Systematic literature review, SLR) na identifikáciu klinických skúšaní so SOC, ktoré následne vstupovali do MAIC. Štúdie zahrnuté v SLR boli vyhodnotené z hľadiska ich spôsobilosti na zahrnutie do MAIC, kde boli zohľadnené rozdiely medzi štúdiami z hľadiska dizajnu štúdie, liečby, patientskych charakteristík, pozorovaných ukazovateľov a ich definícií. Do nepriameho porovnania boli vybrané tri relevantné klinické skúšania:

- ZUMA-3 – jednoramenné klinické skúšanie s KTE-X19, pre ktoré boli dostupné dáta na úrovni pacienta;
- INO-VATE – nezaslepené RCT fázy 3 porovnávajúce IO (n=164) voči chemoterapii (n=162), dostupné iba sumárne dáta [36];
- TOWER – nezaslepené RCT fázy 3 porovnávajúce BLI (n=271) voči chemoterapii (n=134), dostupné iba sumárne dáta [37].

Ostatné klinické skúšania identifikované v SLR neboli zahrnuté do MAIC.

### MAIC analýza

Keďže nie je dostupné RCT s KTE-X19, ktoré by bolo možné spojiť s inými RCT (komparátorov) do siete, nebolo podľa autorov možné vytvoriť sieťovú meta-analýzu (z angl. network meta-analysis, NMA). Preto bola autormi zvolená metóda MAIC, ktorá využíva individuálne patientske dáta (z angl. individual patient data, IPD) zo ZUMA-3 a sumárne dáta z INO-VATE a TOWER.

Pacienti v ramene, pre ktoré sú dostupné IPD (ZUMA-3) boli vyselektovaní tak, aby spĺňali inklúzne a exklúzne kritériá porovnávaného ramena. Následne boli individuálnym patientskym dátam zo ZUMA-3 priradené štatistické váhy na upravenie rozdielov v patientskych charakteristikách medzi štúdiami a to tak, aby sa zhodovali s charakteristikami v porovnávaných štúdiách (na základe sumárnych údajov). Váhy boli odvodené pomocou *propensity score* metódy s využitím modelu logistickej regresie. Autori určili podľa konzultácie s klinickým expertom a dostupnosti dát 8 patientskych charakteristík, ktoré boli v MAIC upravené:

- primárna refraktérnosť ochorenia,
- trvanie prvej remisie <12 mesiacov,
- predchádzajúca SCT,
- vek,
- výkonnostný stav,
- predchádzajúce línie liečby,
- množstvo blastov v kostnej dreni,
- komplexný karyotyp a Ph status.

Po štatistickom vážení boli porovnávané ukazovatele účinnosti medzi vybalansovanými liečebnými skupinami.

MAIC využíva pre porovnanie 4 rozličné populácie zo štúdie ZUMA-3:

- mITT populácia z fázy 2, t. j. všetci liečení pacienti vo fáze 2.
- ITT populácia fázy 2 (všetci zaradení pacienti vo fáze 2).
- mITT populácia fázy 1+2 (všetci liečení pacienti vo fáze 1a 2)
- ITT populácia fázy 1+2 (všetci zaradení pacienti vo fáze 1 a 2)

MAIC poskytuje porovnanie v ukazovateľoch účinnosti - OS a EFS. V jednotlivých štúdiách vstupujúcich do porovnania boli rozlične definované ukazovatele účinnosti, preto boli niektoré ukazovatele upravené alebo prevedené na potrebný ukazovateľ: napr. definícia PFS zo štúdie INO-VATE bola upravená tak, aby sa zhodovala s EFS definíciou použitou v štúdiu TOWER alebo RFS zo štúdie ZUMA-3 bolo považované za reprezentujúce EFS, keďže RFS nebolo reportované v štúdiách s komparátormi. Relatívna účinnosť KTE-X19 voči jednotlivým komparátormi bola reportovaná ako adjustované *hazard ratio* (HR), ktoré bolo odhadnuté na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

Porovnanie bolo vykonané voči IO (INO-VATE), BLI (TOWER), SCh (INO-VATE) a združeným (pooled) ramenám s SCh zo štúdií INO-VATE a TOWER. Hlavná analýza bola vykonaná v celkovej populácii pacientov v štúdiu ZUMA-3, v analýze vekovej podskupiny boli zahrnutí iba pacienti zo ZUMA-3 vo veku 26 rokov a starší. Pre porovnanie s IO bolo upravených 7 z 8 možných charakteristík (primárna refraktérnosť nebola reportovaná v štúdiu INO-VATE), v prípade BLI nebola možná úprava pre komplexný karyotyp, keďže nebol v štúdiu TOWER reportovaný. Po uskutočnenom štatistickom vážení bola vyhodnotená miera podobnosti medzi porovnávanými populáciami pomocou efektívnej veľkosti vzorky (z angl. effective sample size, ESS).

### Naivné porovnanie KTE-X19 vs PON [odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 2]

Na porovnanie relatívnej účinnosti KTE-X19 a PON u pacientov s Ph+ pozitívnym ochorením využíva DR naivné (neupravené) nepriame porovnanie. Naivné porovnanie a jeho výsledky neboli DR originálne predložené, DR v rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 2 doplnil potrebné údaje. Naivné porovnanie bolo realizované na základe štúdií ZUMA-3 a PACE [38]. PACE (klinické skúšanie fázy 2) hodnotilo účinnosť a bezpečnosť liečby PON u 32 pacientov s Ph pozitívnou r/r B-ALL, do naivného porovnania vstupuje pre PON celková populácia zo štúdie PACE (n=32), pričom boli použité rekonštruované IPD z publikovaných Kaplan-Meierových (K-M) kriviek. Pre KTE-X19 boli v porovnaní použité IPD zo ZUMA-3 pre podskupinu Ph pozitívnych pacientov, výsledky porovnania sú reportované pre 4 populácie ZUMA-3: mITT fáza 2 (n=■■■■), mITT fáza 1 + 2 (n=■■■■), ITT fáza 2 (n=■■■■) a ITT fáza 1 + 2 (n=■■■■). Vo farmako-ekonomickom modelovaní bola pre odhadnutie prínosov KTE-X19 použitá celková populácia ZUMA-3 (t. j. populácia Ph negatívnych ako aj Ph pozitívnych pacientov) – DR tento postup odôvodňuje tým, že sa neočakáva odlišná účinnosť v závislosti od expresie Ph chromozómu. Tento predpoklad uviedli aj klinickí odborníci v hodnotení NICE, keďže mechanizmus účinku nie je závislý od tohto faktora [29, str.10]. Aj z dôvodov uvedených vyššie sme tento prístup vo farmako-ekonomike akceptovali, pozri časť 5.2.2.

Porovnanie poskytuje výsledky iba v ukazovateli OS, porovnanie EFS nie je dostupné z dôvodu rozlične definovaných ukazovateľov (PFS v štúdiu PACE, RFS v štúdiu ZUMA-3). Vzhľadom na skutočnosť, že štúdia PACE uvádzala iba údaje o PFS, PFS bol použitý pri farmako-ekonomickej analýze ako náhrada za EFS.

Liečebný efekt bol vyjadrený ako HR, ktoré bolo odhadnuté pomocou Coxovho modelu proporcionálnych rizík, reportovaný bol 95% interval spoľahlivosti (Confidence interval, CI).

### 4.2.3. Výsledky klinickej štúdie ZUMA-3

#### Mortalita (D0001)

Podľa analýzy ZUMA-3 pri mediáne sledovania ■■■■ mesiacov bol u mITT populácie pacientov vo fáze 2 medián celkového prežívania pacientov ■■■■ mesiaca. ITT populácia pacientov vo fáze 2 dosahovala kratší medián prežívania - ■■■■ mesiaca. Pre celkovú kombinovanú mITT populáciu fázy 1 + 2 bol medián OS ■■■■ mesiaca [1]. Najnovšie výsledky ZUMA-3 v ukazovateli OS sú dostupné v prehľadovej tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Na obrázkoch sú zobrazené Kaplan-Meierove (K-M) krivky celkového prežívania zo staršieho mediánu sledovania 26,8 mesiaca (nie sú dostupné pre zrelšie údaje s ■■■■ mesačným mediánom sledovania), Obrázok 3 pre mITT populáciu fázy 2 a Obrázok 4 pre kombinovanú mITT populáciu fázy 1 + 2 [34].

Tabuľka 7: Výsledky štúdie ZUMA-3 v ukazovateli mortality

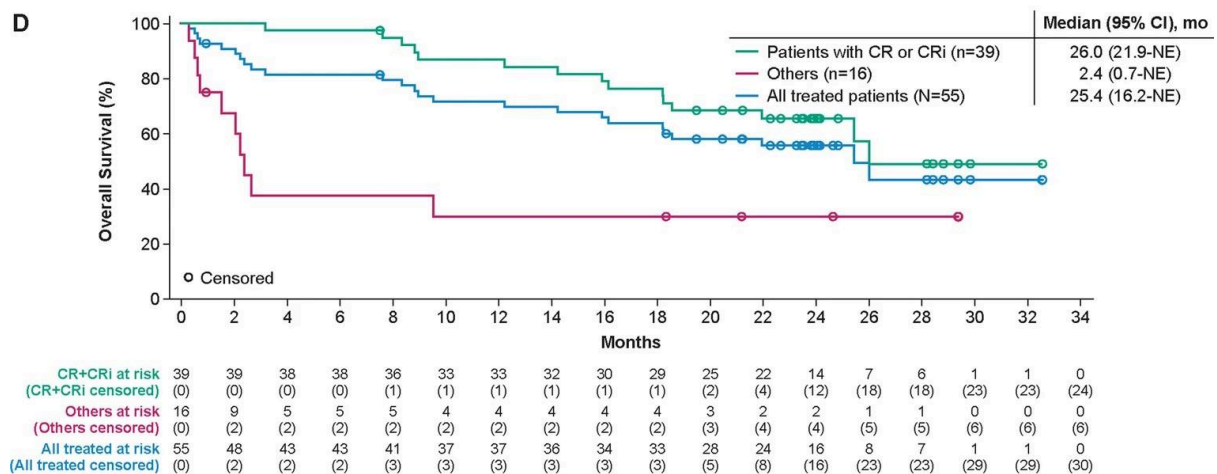
	Fáza 2 mITT (n=55)	Fáza 2 ITT (n=71)	Fáza 1+2 mITT (n=78)	Fáza 1+2 ITT (n=99)
Medián OS, v mesiacoch (95% CI)*	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

\*analýza pri mediáne sledovania ■■■■ mesiacov

NE – nehodnotiteľné, CI – interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)

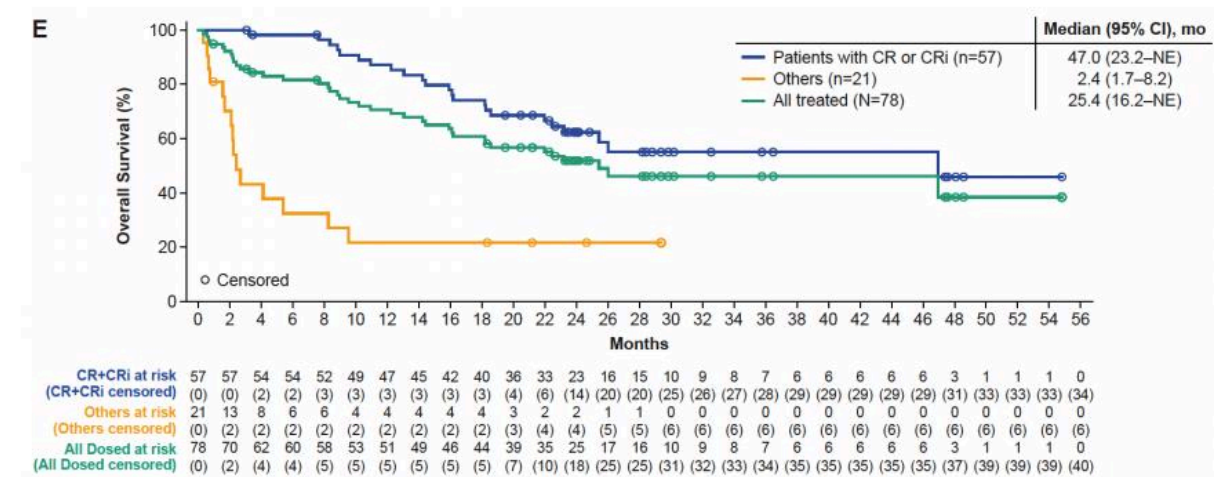
Zdroj: [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1, 34]

Obrázok 3: K-M krivka celkového prežívania v mITT populácii, fáza 2, medián sledovania 26,8 mesiaca



Zdroj: [1, 34]

Obrázok 4: K-M krivka celkového prežívania v mITT populácii, fáza 1 + 2, medián sledovania 26,8 mesiaca



Zdroj: [1, 34]

### Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Nižšie reportujeme výsledky z publikovanej analýzy ZUMA-3 s mediánom dĺžky sledovania 26,8 mesiaca (29,7 mesiaca pre fázu 1 + 2), v prípade RFS uvádzame najnovšie výsledky poskytnuté DR z analýzy pri mediáne sledovania ■■■ mesiacov. V štúdiu ZUMA-3 bola pri 55 liečených pacientoch vo fáze 2 miera OCR 70,9% (populácia mITT), pričom miera kompletnej remisie (CR) bola 56,4% (31 z 55 pacientov) podľa nezávislého centrálného hodnotenia. V prípade kombinovanej populácie fázy 1 + 2 bola miera OCR podobná, 73,1%. Dvaja pacienti, ktorí podstúpili opakovanú liečbu KTE-X19 nedosiahli odpoveď. Miera MRD negativity bola v mITT populácii fázy 2 na úrovni 76%, pričom u pacientov s CR/CRi bola miera MRD negativity 97%. U liečených pacientov, ktorí dosiahli CR/CRi bol medián dĺžky remisie 14,6 mesiaca v prípade populácie z fázy 2 a 18,6 mesiaca pri kombinovanej populácii fázy 1 + 2, pričom pacienti boli cenzurovaní, ak podstúpili následnú allo-SCT [34]. V celkovej mITT populácii fázy 2 bol pozorovaný medián RFS ■■■ mesiacov, v prípade kombinovanej mITT populácie fázy 1 + 2 bol medián RFS tiež ■■■ mesiacov [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1]. Podrobnejšie výsledky sú dostupné v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Na obrázkoch nižšie sú zobrazené K-M krivky pre RFS z analýzy pri staršom mediáne sledovania, 26,8 mesiaca.

Tabuľka 8: Výsledky štúdie ZUMA-3 v ukazovateľoch morbidity

	Fáza 2 mITT (n=55)	Fáza 2 ITT (n=71)	Fáza 1+2 mITT (n=78)	Fáza 1+2 ITT (n=99)
Miera OCR, počet (%)*	39 (70,9)	39 (54,9)	57 (73,1)	NR
CR, počet (%)	31 (56,4)	31 (44)	47 (60,3)	NR
CRi, počet (%)	8 (14,5)	8 (11)	10 (12,8)	NR
Miera MRD negativity, počet (%)	42 (76)	42 (59)	62 (79,5)	NR
Medián DOR, v mesiacoch (95% CI)	14,6 (9,4 – NE)	14,6 (9,4 – NE)	18,6 (9,6 – NE)	NR
Medián RFS, v mesiacoch (95% CI)**	■	■	■	■

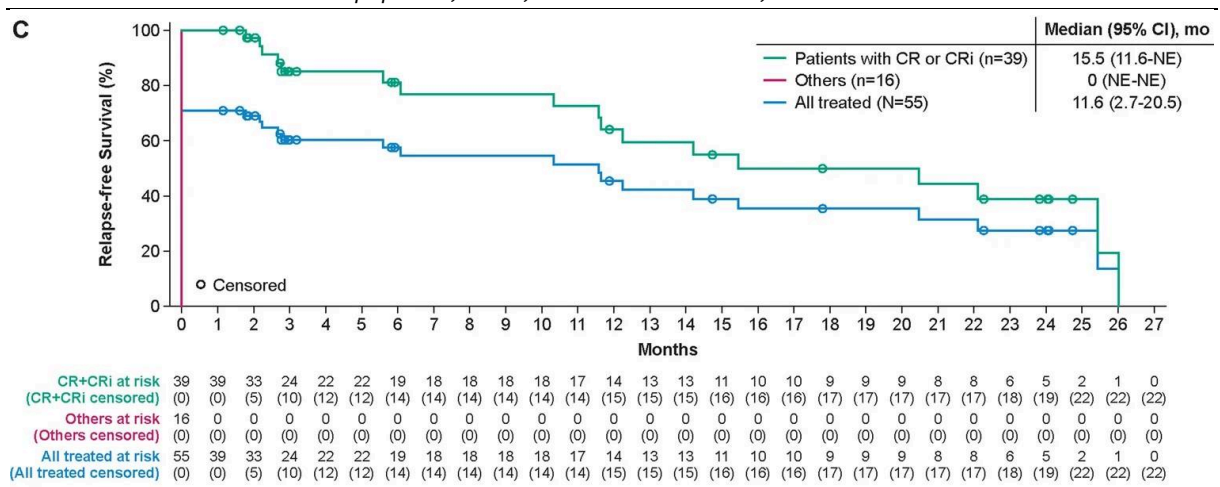
\*primárny ukazovateľ

\*\*analýza pri mediáne sledovania ■ mesiacov

NE – nehodnotiteľné, NR – nereportované, CI – interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)

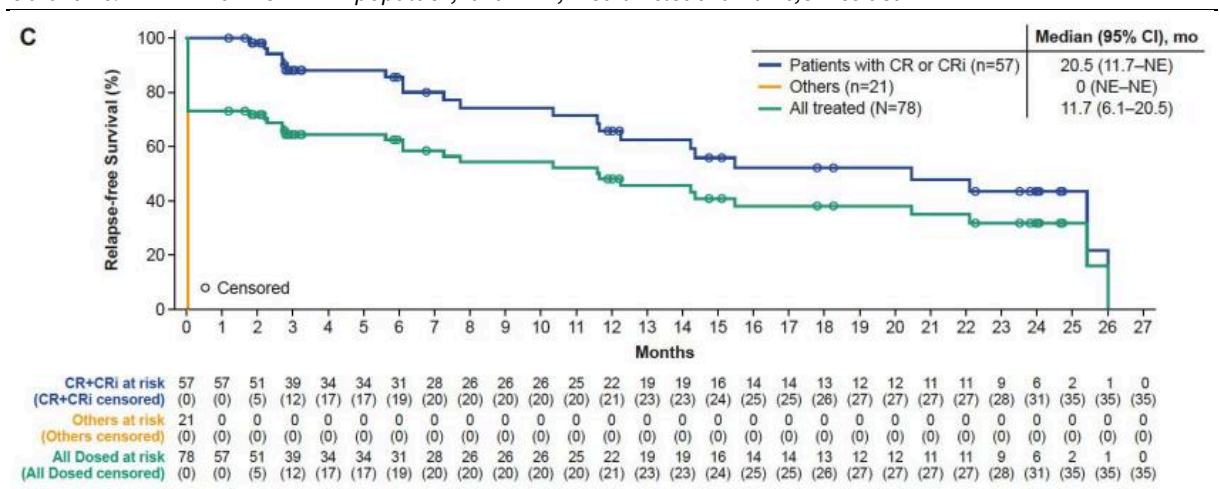
Zdroj: [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1, 34]

Obrázok 5: K-M krivka RFS v mITT populácii, fáza 2, medián sledovania 26,8 mesiaca



Zdroj: [1, 34]

Obrázok 6: K-M krivka RFS v mITT populácii, fáza 1 + 2, medián sledovania 26,8 mesiaca



Zdroj: [1, 34]

### Kvalita života (D0012, D0013) [39]

Kvalita života bola vo fáze 2 štúdie ZUMA-3 meraná v čase skríningu pacientov (základná hodnota) a následne v rôznych časoch až do 12 mesiacov od podania liečby. Hodnotené boli zmeny v skóre EQ-5D-VAS v jednotlivých hodnotiacich časoch v porovnaní so základnou hodnotou. 70-92,9% pacientov malo stabilne alebo lepšie VAS skóre

po liečbe KTE-X19. Výsledky uvádzame v prehľadovej tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Vzorka pacientov bola (hlavne v neskorších mesiacoch) nízka, v analýze chýbali u veľkej časti pacientov údaje v jednotlivých časových bodoch.

Tabuľka 9: Výsledky kvality života zo štúdie ZUMA-3

	Skríning (n=51)	Deň 28 (n=42)	3. mesiac (n=26)	6. mesiac (n=25)	9. mesiac (n=10)	12. mesiac (n=14)
Priemerné VAS skóre (smerodajná odchýlka)	68,2 (21,8)	74,7 (17,9)	79,7 (12,2)	81,0 (17,6)	81,7 (23,1)	86,9 (10)

Zdroj: [39]

#### 4.2.4. Výsledky MAIC (KTE-X19 vs IO, BLI a Sch)

Výsledky MAIC reportujeme pre ukazovatele OS a EFS v populáciách ZUMA-3 mITT fázy 2 a mITT fázy 1+2, keďže farmako-ekonomické modelovanie je založené na mITT populácii (kompletné výsledky MAIC vrátane populácie ITT sú dostupné ako súčasť odpovede DR na výzvu č. 1).

### Hlavná analýza

#### Celkové prežívanie (OS)

Pred aj po úprave charakteristík bol vo všeobecnosti pozorovaný dlhší medián OS pri liečbe KTE-X19 v porovnaní s komparátormi IO, BLI a Sch. Odhadované MAIC HR boli v prospech KTE-X19, v prípade porovnania s Sch boli pozorované štatisticky významné rozdiely bez ohľadu na populáciu. Pri porovnaní s IO a BLI bola štatistická významnosť dosiahnutá iba v kombinovanej populácii mITT 1+2. Podrobné výsledky spolu s 95% intervalmi spoľahlivosti sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Tabuľka 10: MAIC výsledky hlavnej analýzy v ukazovateli OS

ZUMA-3	Medián OS KTE-X19 (95% CI)*		Medián OS komparátora (95% CI)*	OS HR (95% CI)	
	Neupravené	MAIC		Neupravené	MAIC
<b>Porovnanie s IO (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
mITT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s BLI (TOWER)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
mITT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
mITT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE a TOWER)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
mITT fáza 1+2	■	■	■	■	■

\*vyjadrené v mesiacoch

Zdroj: [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1]

### Prežívanie bez udalosti (EFS)

Pred aj po úprave charakteristík bol vo všeobecnosti pozorovaný dlhší medián EFS pri liečbe KTE-X19 v porovnaní s komparátormi. Odhadované MAIC EFS HR boli v prospech KTE-X19, štatisticky významné rozdiely boli pozorované v prípade porovnania s BLI a Sch (v oboch populáciách). Pri porovnaní s IO nebola dosiahnutá štatistická významnosť v žiadnej z populácií. Podrobné výsledky spolu s 95% CI sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: MAIC výsledky hlavnej analýzy v ukazovateli EFS

ZUMA-3	Medián EFS KTE-X19 (95% CI)*		Medián EFS komparátora (95% CI)*	EFS HR (95% CI)	
	Neupravené	MAIC		Neupravené	MAIC
<b>Porovnanie s IO (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s BLI (TOWER)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE a TOWER)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■

\*vyjadrené v mesiacoch

Zdroj: [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1]

### Analýza vekovej podskupiny

#### Celkové prežívanie (OS)

Podobne ako pri hlavnej analýze bol (pred aj po úprave charakteristík) pri analýze vekovej podskupiny pozorovaný dlhší medián OS pri liečbe KTE-X19 v porovnaní s komparátormi. Odhadované MAIC HR boli v prospech KTE-X19, v prípade porovnania s IO a Sch boli pozorované štatisticky významné rozdiely v oboch populáciách (miTT fáza 2 a fáza 1+2). Pri porovnaní s BLI bola štatistická významnosť dosiahnutá iba v populácii mITT fázy 1+2. Podrobné výsledky spolu s 95% CI sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: MAIC výsledky analýzy vekovej podskupiny v ukazovateli OS

ZUMA-3 (26+)	Medián OS KTE-X19 (95% CI)*		Medián OS komparátora (95% CI)*	OS HR (95% CI)	
	Neupravené	MAIC		Neupravené	MAIC
<b>Porovnanie s IO (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s BLI (TOWER)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE a TOWER)</b>					
mITT fáza 2	■	■	■	■	■
miTT fáza 1+2	■	■	■	■	■

\*vyjadrené v mesiacoch

Zdroj: [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1]

### Prežívanie bez udalosti (EFS)

Podobne ako pri hlavnej analýze bol pri analýze vekovej podskupiny vo všeobecnosti pozorovaný dlhší medián EFS pri liečbe KTE-X19 v porovnaní s komparátormi. Odhadované MAIC HR boli v prospech KTE-X19, štatisticky významné rozdiely boli pozorované v prípade porovnania s BLI a Sch (v oboch populáciách). V porovnaní s IO nebola dosiahnutá štatistická významnosť v ani jednej z populácií. Podrobné výsledky spolu s 95% CI sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: MAIC výsledky analýzy vekovej podskupiny v ukazovateli EFS

ZUMA-3 (26+)	Medián EFS KTE-X19 (95% CI)*		Medián EFS komparátora (95% CI)*	EFS HR (95% CI)	
	Neupravené	MAIC		Neupravené	MAIC
<b>Porovnanie s IO (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2					
miITT fáza 1+2					
<b>Porovnanie s BLI (TOWER)</b>					
mITT fáza 2					
miITT fáza 1+2					
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE)</b>					
mITT fáza 2					
miITT fáza 1+2					
<b>Porovnanie s Sch (INO-VATE a TOWER)</b>					
mITT fáza 2					
miITT fáza 1+2					

\*vyjadrené v mesiacoch

Zdroj: [1 – odpoveď DR na výzvu č. 1]

### 4.2.5. Výsledky naivného porovnania (KTE-X19 vs PON)

Výsledky naivného porovnania reportujeme pre ukazovateľ OS v populáciách ZUMA-3 mITT fázy 2 a mITT fázy 1+2, keďže farmako-ekonomické modelovanie je založené na mITT populácii (výsledky pre populáciu ITT sú dostupné ako súčasť odpovede DR na žiadosť o súčinnosť č. 2). Naivné porovnania poukazujú na štatisticky významné zlepšenie OS KTE-X19 voči PON vo všetkých populáciách ZUMA-3, jednotlivé výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). Krivky prežívania pre KTE-X19 (mITT fáza 2) a PON sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 7).

Tabuľka 14: Výsledky naivného porovnania v ukazovateli OS

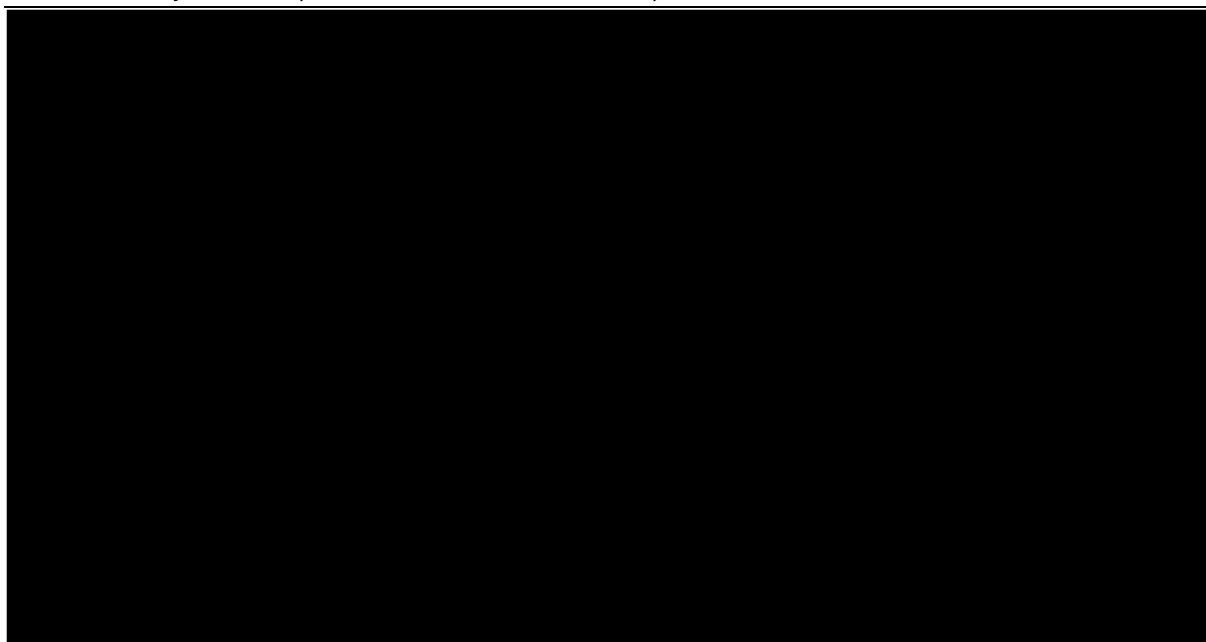
Populácia ZUMA-3 Ph+	Medián OS KTE-X19 (95% CI)	Medián OS PON (95% CI)	OS HR (95% CI)
mITT fáza 2 (n= )			
miITT fáza 1+2 (n= )			

\*vyjadrené v mesiacoch

Zdroj: odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 2



Obrázok 7: Krivky celkového prežívania KTE-X19 a PON, naivné porovnanie



Zdroj: odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č.2

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

#### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť KTE-X19 bola hodnotená na základe klinickej štúdie ZUMA-3, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli dostupné dáta pacientov z fázy 2, ktorí podstúpili liečbu KTE-X19 (n=55), analyzované boli údaje z mediánu sledovania 16,4 a 26,8 mesiaca. DR nepredložil analýzu bezpečnosti pre mITT populáciu fázy 1+2. ZUMA-3 je jednoramenná štúdia, ktorá neposkytuje porovnanie bezpečnosti s akoukoľvek liečbou. Nepriame porovnanie poskytnuté DR v rámci žiadosti neposkytujú výsledky z hľadiska komparatívnej bezpečnosti, DR teda nepredložil porovnanie bezpečnosti KTE-X19 voči komparátorom.

#### 4.3.3. Výsledky bezpečnosti klinickej štúdie ZUMA-3

##### Bezpečnosť (C0008)

Bezpečnostné výsledky ZUMA-3 sumarizujeme nasledovne (medián sledovania 16,4 mesiaca):

- Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli celkovo u 41 pacientov (75%) liečených KTE-X19 [33]. Najčastejšie nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) stupňa 3 a viac boli anémia (27 pacientov, 49%) a pyrexia (20, 36%), 14 (25%) pacientov malo infekciu.
- dve AE súvisiace s podaním lieku viedli k úmrtiu pacienta (septický šok, herniácia mozgu).
- CRS stupňa  $\geq 3$  sa vyskytol u 13 pacientov (24%) a neurologické udalosti stupňa  $\geq 3$  sa vyskytli u 14 pacientov (25%) [40].

Podľa dát z dlhšieho sledovania (medián sledovania 26,8 mesiaca) neboli detegované nové bezpečnostné signály, podiel pacientov s AE stupňa  $\geq 3$  sa nezmenil. Neboli detegované nové prípady CRS, neurologických udalostí alebo infekcií akéhokoľvek stupňa. U jedného pacienta pretrvávala neurologická udalosť stupňa 1, zvyšné neurologické

udalosti, cytopénie a CRS odznali do času hodnotenia bezpečnosti. V dlhšom sledovaní došlo k jednej novej AE vedúcej k úmrtiu pacienta (choroba štetu proti hostiteľovi), ktorá bola vyhodnotená investigátorom ako nesúvisiaca s liečbou [34].

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [13]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by poukazovali na riziká spojené s dávkou liečiva, liek je určený na jednorazové autológne i.v. podanie. U starších pacientov ( $u \geq 65$  rokov) nie je potrebná úprava dávky. Liečba KTE-X19 vyžaduje mimoriadne zaškolenie zdravotníckych pracovníkov a podanie v kvalifikovanom zdravotníckom zariadení, ktoré musí mať k dispozícii tocilizumab (alebo v prípade nedostupnosti iné opatrenie) na liečbu CRS. Potrebné je denné monitorovanie pacientov minimálne 10 dní po infúzii z dôvodu možných komplikácií a toxicít (CRS, neurologické udalosti a i.). Predpokladáme v slovenských podmienkach podanie liečby a monitorovanie pacienta výlučne v rámci ústavnej starostlivosti (hospitalizácie) v kvalifikovanom liečebnom centre. Následne majú byť pacienti sledovaní podľa uváženia ošetrojúceho lekára, pričom sa odporúča, aby sa pacienti zdržiavali v blízkosti kvalifikovaného zdravotníckeho zariadenia najmenej 4 týždne po infúzii. Odporúča sa, aby od druhého týždňa po podaní infúzie ošetrojúci lekár alebo iný zdravotnícky pracovník podieľajúci sa na liečbe každý týždeň zatelefonoval pacientovi a informoval sa o možných príznakoch toxicít [41].

V čase tohto hodnotenia bolo akreditované centrum na Klinike onkohematológie v Národnom onkologickom ústave (KOH NOÚ) v Bratislave.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Klinická účinnosť liečby KTE-X19 bola predmetom štúdie u pacientov s B-ALL v jednoramennej klinickej štúdií ZUMA-3 fázy 1 a 2. Pri mediáne dĺžky sledovania ■■■ mesiacov bol u pacientov vo fáze 2, ktorí podstúpili liečbu (mITT populácia) pozorovaný medián OS ■■■ mesiaca (95% CI ■■■). Miera OCR bola u rovnakej populácie na úrovni 70,9% a miera MRD negativity bola 76%. V mITT populácii fázy 2 bol reportovaný medián RFS ■■■ mesiaca (95% CI ■■■).

Keďže štúdia ZUMA-3 bola jednoramenná, nie je možné priame porovnanie účinnosti voči relevantným komparátorom. Na porovnanie liečebného účinku voči komparátorom IO, BLI a Sch v predmetnej indikácii bolo použité nepriame porovnanie typu MAIC predložené držiteľom registrácie. MAIC poskytuje výsledky v dvoch rozličných analýzach - hlavnej analýze (celá populácia štúdie ZUMA-3) a analýze vekovej podskupiny, ktorá zahŕňa pacientov vo veku 26 rokov a starších. Výsledky MAIC sumarizujeme nasledovne:

- V oboch analýzach MAIC bol pozorovaný vo všetkých populáciách (mITT fázy 2 a mITT fázy 1+2) dlhší medián OS a EFS liečby KTE-X19 v porovnaní s komparátormi, odhadované HR boli v prospech KTE-X19.
- V hlavnej analýze bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie OS voči Sch, v porovnaní s IO a BLI bola štatistická významnosť dosiahnutá iba v kombinovanej populácii mITT fázy 1+2. Preukázané bolo tiež štatisticky významné zlepšenie EFS v prospech KTE-X19 pri porovnaní s BLI a Sch, pri porovnaní s IO neboli rozdiely štatisticky významné.
- Výsledky v analýze vekovej podskupiny boli podobné, reportované bolo štatisticky významné zlepšenie OS pri liečbe KTE-X19 v porovnaní s IO a Sch v oboch populáciách. V populácii mITT fázy 2 bolo odhadované OS HR = ■■■ voči IO a v porovnaní s Sch bolo OS HR = ■■■ pri využití údajov zo štúdie INOVATE. V porovnaní s BLI bola štatistická významnosť dosiahnutá iba v prípade populácie mITT fázy 1+2, v populácii mITT fázy 2 neboli rozdiely štatisticky významné: OS HR = ■■■. Liečba KTE-X19 preukázala štatisticky významné zlepšenie EFS voči liečbe BLI a Sch, v populácii mITT fázy 2 bolo odhadované EFS HR = ■■■ voči BLI a v porovnaní s Sch bolo EFS HR = ■■■. V prípade porovnania s IO neboli rozdiely štatisticky významné, pre mITT populáciu fázy 2 bolo odhadované HR = ■■■).

Do úvahy sme pri hodnotení účinnosti brali hlavne analýzu vekovej podskupiny, nakoľko viac reflektuje populáciu podľa navrhovaného indikačného obmedzenia (od 26 rokov). Výsledky MAIC považujeme celkovo za dostatočné pre preukázanie klinického prínosu voči komparátorom IO, BLI a Sch, sú však spojené s vysokou neistotou.

Pre porovnanie prínosov voči PON zvolil DR naivné porovnanie, keďže adjustované porovnanie (MAIC) nebolo možné vytvoriť z dôvodu nízkeho počtu pacientov s Ph+ ochorením v štúdií ZUMA-3. Naivné porovnanie bolo vykonané pre podskupinu Ph pozitívnych pacientov zo štúdie ZUMA-3 a celkovú populáciu Ph+ pozitívnych B-

ALL pacientov zo štúdie PACE. Výsledky naivného porovnania poukazujú na štatisticky významné zlepšenie OS KTE-X19 voči PON, v populácii mITT fázy 2 bolo odhadované OS HR = ■■■. V rámci hodnotenia sme neidentifikovali porovnanie s vyššou kvalitou dôkazu. Použitie naivného porovnania je spojené s vysokou neistotou z dôvodu odlišných charakteristík pacientov v porovnávaných štúdiách, ktoré v naivnom porovnaní nie sú upravené – prínos voči PON preto nepovažujeme za preukázaný s dostatočnou metodologickou kvalitou.

Výsledky hodnotenia bezpečnosti ZUMA-3 fázy 2 poukazujú na vysokú mieru závažných nežiaducich udalostí (75% pacientov liečených KTE-X19 malo závažnú nežiaducu udalosť). Medzi najčastejšie AE stupňa 3 a viac patrili anémia (49%) a pyrexia (36%). CRS stupňa  $\geq 3$  sa vyskytol 24% a neurologické udalosti stupňa  $\geq 3$  sa vyskytli u 25%. Bezpečnostný profil sa na základe údajov z dlhšieho sledovania významne nezmenil. Podobne ako pri ostatných CAR-T terapiách je dôležité rozpoznanie a liečba nežiaducich účinkov ako je CRS, neurologické udalosti a pod, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Prínos z hľadiska bezpečnosti voči komparátorom DR nepreukázal.

Výsledky hodnotenia kvality života v štúdiu ZUMA-3 nie je možné jednoznačne interpretovať, keďže v analýze chýbali u veľkej časti pacientov údaje v jednotlivých časových bodoch – na základe týchto údajov nie je jasné, či by liečba KTE-X19 zlepšila kvalitu života pacientov. Zlepšenie kvality života v porovnaní s komparátormi nebolo DR preukázané.

Výsledky účinnosti ZUMA-3 sú spojené s neistotou, ktorá vyplýva z jej limitácií - hlavným nedostatkom štúdie je, že obsahuje iba jedno rameno a preto neposkytuje komparatívne výsledky (viac informácií o limitáciách štúdie v časti 4.4.2.). Výsledky v ukazovateli OS sú nezrelé, čo môže spôsobiť neistotu pri ich dlhodobej extrapolácii. Kuratívny efekt liečby KTE-X19 je spojený s neistotou vzhľadom na klesajúcu povahu pozorovaného RFS s postupom času. Neistota MAIC vyplýva z jeho limitácií popísaných v časti 4.4.2. Pozorovaná bola vysoká redukcia efektívnej veľkosti vzorky (ESS), čo poukazuje na výraznú heterogenitu medzi štúdiou ZUMA-3 a štúdiami komparátorov. MAIC nedokázal upraviť všetky rozdiely v základných charakteristikách porovnávaných štúdií. Porovnanie v ostatných ukazovateľoch morbidít, v kvalite života ani bezpečnosti nie je k dispozícii, MAIC analýza ich nezahŕňa.

#### 4.4.2. Validita klinických dát

##### Interná validita

##### Klinická štúdia ZUMA-3

Randomizované kontrolované klinické štúdie porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť liečby KTE-X19 voči komparátorom v predmetnej indikácii nie sú dostupné. ZUMA-3 je jednoramenná klinická štúdia fázy 1/2 sledujúca účinnosť a bezpečnosť KTE-X19. Pri posúdení internej validity sme vychádzali aj z hodnotení zahraničných HTA inštitúcií, konkrétne NICE a CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Skupina pre hodnotenie dôkazov (Evidence review group, ERG)<sup>16</sup> celkovo vyhodnotila ZUMA-3 ako nerandomizovanú štúdiu so strednou kvalitou dizajnu [42, str. 459]. Za hlavné limitácie štúdie ZUMA-3 považujeme:

- Keďže je klinická štúdia ZUMA-3 jednoramenná, nie sú dostupné komparatívne dáta priamo porovnávajúce hodnotenú intervenciu s akýmkoľvek komparátorom. Z čoho vyplýva aj limitácia, že ZUMA-3 je nezaslepenou štúdiou - výsledky však boli hodnotené investigátorom aj nezávislým centrálnym hodnotením, čo by mohlo redukovat riziko bias.
- Do štúdie bol zaradený limitovaný počet pacientov, čo však reflektuje nízky výskyt ochorenia v populácii dospelých pacientov (orphan dezignácia). Nie všetci pacienti v štúdiu podstúpili liečbu KTE-X19 (iba 55 pacientov zo 71 podstúpilo liečbu vo fáze 2). Primárna analýza bola vykonaná na populácii mITT, čiže u pacientov, ktorí podstúpili liečbu KTE-X19. Výsledky medzi mITT a ITT populáciou sú odlišné (napr. medián RFS pri ITT populácii 11,6 mesiaca oproti 3,7 mesiaca v mITT populácii). Podľa CADTH môže analýza založená na mITT populácii zvyhodňovať KTE-X19 (riziko bias), nakoľko nezahŕňa v plnej miere vplyv všetkých procedúr a intervencií zahrnutých pred podaním KTE-X19 (napr. lymfodeplečná a premostovacia terapia) a ich následkov.
- Kvalita života bola hodnotená pomocou dotazníkov na ešte viac redukovanej vzorke pacientov a v analýze chýbali u veľkej časti pacientov údaje v jednotlivých časových bodoch, čo neumožňuje spoľahlivú interpretáciu výsledkov (pozri časť 4.2.3). Nezaslepenosť štúdie mohla mať vplyv kvalitu života reportovanú pacientmi.

<sup>16</sup> ERG je skupina oslovených expertov, ktorá vytvára odborné hodnotenia pre NICE.

- Výsledky boli reportované aj pre kombinovanú populáciu fázy 1+2 (väčšia vzorka pacientov), tieto dve fázy štúdie však naberali rozličných pacientov a sledovali rozdielne cieľové ukazovatele (fáza 1 bola primárne zameraná na určenie toxicity a dávky, fáza 2 na účinnosť). ERG uviedla, že charakteristiky pacientov fázy 1 a fázy 2 neboli rovnaké – pacienti vo fáze 2 boli častejšie muži a mali viac rizikových faktorov (napr. Ph pozitivita, predchádzajúca allo-SCT) pre horšiu prognózu ochorenia ako pacienti vo fáze 1 [42, str. 470]. Za relevantnejšie preto považujeme výsledky výlučne z fázy 2, napriek menšej vzorke pacientov.
- Najnovšie výsledky sú z mediánu sledovania ■■■ mesiacov, kde bol v populácii mITT fázy 2 v prípade OS odhadnutý medián prežívania, nebolo však možné určiť hornú hranicu 95% CI, čo podľa CADTH naznačuje že dĺžka sledovania nebola dostatočne dlhá na vyhodnotenie vplyvu liečby na OS – výsledky OS v tejto skupine sú teda považované za nezrelé [43, str. 56].
- NICE považoval kuratívny efekt liečby za neistý. ERG poukázala na skutočnosť, že v štúdiu ZUMA-3 postupom času klesalo RFS, čo indikuje, že liečba nemusí byť kuratívna [29].
- Časť pacientov vo fáze 2 podstúpila po liečbe KTE-X19 následnú allo-SCT (20%) [34], prípadne mohli dostať inú následnú liečbu (napr. chemoterapia, imunoterapia). Následná liečba mohla mať vplyv na výsledky v ukazovateľoch RFS a OS, nie je však možné odhadnúť v akej miere vzhľadom na jednoramenný dizajn štúdie.

## MAIC

Výsledky predloženého nepriameho porovnania typu MAIC sú spojené so značnou neistotou, ktorá pramení z jeho limitácií [43– str. 62, 1 – odpoveď na výzvu č. 1]:

- MAIC malo za účel upraviť heterogenitu súvisiacu s rozdielnymi základnými patientskymi charakteristikami, nebolo však možné v analýze upraviť ostatné rozdiely medzi štúdiami ako napr. ich odlišný dizajn. Potrebná bola tiež úprava rozdielných definícií ukazovateľov medzi štúdiami do jednotného ukazovateľa (konverzia RFS a PFS na EFS), ktorá môže zvyšovať neistotu vo výsledkoch MAIC.
- MAIC nedokázal upraviť všetky rozdiely v patientskych charakteristikách a prognostických faktoroch (ako je podľa kanadských klinických expertov napr. extramedulárne ochorenie) medzi štúdiami z dôvodu limitovaných dostupných údajov zo štúdií s komparátormi.
- Pri vyvážení charakteristík bola pozorovaná výrazná redukcia ESS, čo naznačuje, že porovnávané populácie boli výrazne odlišné v dôsledku rozdielov v distribúcii základných charakteristík. Nízke ESS vnáša neistotu do výsledkov MAIC, výsledky môžu byť nespoľahlivé.
- Údaje pre subpopuláciu pacientov 26 rokov a starších neboli dostupné zo štúdií TOWER a INO-VATE. Porovnanie ZUMA-3 mITT populácie fázy 2 (veková podskupina 26 a viac rokov) voči BLI (TOWER) je spojené s ešte vyššou neistotou, keďže populácia ZUMA-3 nebola presne spárovaná s populáciou TOWER pre viaceré relevantné charakteristiky. Vzorka pacientov KTE-X19 v analýze vekovej podskupiny bola menšia (v prípade pacientov mITT fázy 2 ■■■ a mITT 1+2 n=■■■) a ESS bolo v niektorých prípadoch veľmi nízke, čo zvyšuje neistotu vo výsledkoch.
- MAIC nezahŕňa porovnanie ostatných relevantných ukazovateľov, ako je napr. miera remisie/odpovede, bezpečnosť alebo kvalita života.
- Pri niektorých porovnovaniach bol porušený predpoklad proporcionality rizík, čo tiež zvyšuje neistotu výsledkov porovnania.

## Externá validita

### Klinická štúdia ZUMA-3

Externú validitu štúdie ZUMA-3 považujeme vo všeobecnosti za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte, ZUMA-3 bola uskutočnená na takmer zhodnej populácii ako je populácia v navrhovanom indikačnom obmedzení, ktorá môže byť liečená v slovenskom kontexte. Identifikovali sme nasledovné limitácie a odlišnosti:

- Do štúdie boli zaradení pacienti s r/r B-ALL starší ako 18 rokov, pričom navrhované indikačné obmedzenie definuje vhodných pacientov vo veku 26 rokov a starších. U pacientov do 25 rokov (vrátane) je na Slovensku v súčasnosti hradená liečba inou CAR-T bunkovou terapiou (tisagenlecleucel) [44]. V štúdiu ZUMA-3 v populácii mITT fázy 2 bolo ■■■ pacientov vo veku 26 rokov a starších, v populácii mITT fázy 1+2 to bolo ■■■ pacientov.
- Do štúdie ZUMA-3 mohli byť zaradení iba pacienti s ECOG skóre 0 alebo 1, pacienti s niektorými komorbiditami boli vylúčení (pozri časť 4.2.2). V klinickej praxi by boli liečení aj pacienti s horším výkonnostným skóre a vyššou komorbiditou, u ktorých by mohol byť odlišný efekt liečby.

- V štúdiu ZUMA-3 podstúpili dvaja pacienti opätovnú liečbu KTE-X19, pričom u oboch pacientov nebola dosiahnutá remisia po opätovnom podaní po progresii ochorenia. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že predpokladá jednorazové podanie lieku v slovenskej klinickej praxi bez opätovného podania.
- Miera allo-SCT a zloženie následnej terapie môže byť odlišné v klinickej praxi ako bolo pozorované v štúdiu ZUMA-3.

### **MAIC**

Analýza bola vykonaná aj pre podskupinu pacientov 26 rokov a starších, čo súhlasí s požadovanou indikáciou na Slovensku. V MAIC bola adjustovaná populácia ZUMA-3 na populáciu zo štúdií komparátorov. Do štúdie TOWER aj INO-VATE boli zahrnutí aj pacienti s vyšším výkonnostným stavom (ECOG skóre 2), títo pacienti nemohli byť zaradení do štúdie ZUMA-3. Predpokladané boli porovnateľné výsledky u pacientov s ECOG skóre 1 alebo 2, čo nemusí platiť v klinickej praxi.

Režimy chemoterapie použité v štúdiách TOWER a INO-VATE boli FLAG/FLAG-Ida, vysoko-dávkový cytarabín, mitoxantrón/AraC alebo režimy na báze metotrexátu či klofarabínu, v závislosti od rozhodnutia lekára. Uvedené režimy sa nie úplne zhodujú s chemoterapeutickými režimami používanými v klinickej praxi na Slovensku, ktoré uviedol klinický odborník (FLAG, Ida-FLAG, hyper-CVAD-MA). Nepredpokladáme výrazné rozdiely v účinnosti medzi jednotlivými režimami Sch.

### **4.4.3. Limitácie hodnotenia**

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

### **4.4.4. Prebiehajúce štúdie**

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Štúdia ZUMA-3 v čase hodnotenia stále prebiehala, ukončenie štúdie je odhadované na rok 2034 [33].

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

### 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

**Tecartus pri požadovanej výške úhrady 393 724,79 eur v rámci ústavnej starostlivosti nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti pre populáciu pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou B-ALL.**

- V pôvodnom nastavení modelu dosiahol KTE-X19 ICUR ■■■-tisíc eur / QALY voči IO, ■■■-tisíc eur / QALY voči SCh, ■■■-tisíc eur / QALY voči BLI a ■■■-tisíc eur / QALY voči PON. Prahová hodnota bola 181-tisíc eur / QALY. V predložnom modeli NIHO identifikovalo viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie odpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
- **Podľa NIHO nastavení KTE-X19 dosahuje ICUR vo výške:**
  - 317-tisíc eur / QALY voči IO (+■■■ QALY),
  - 252-tisíc eur / QALY voči SCh (+■■■ QALY),
  - 237-tisíc eur / QALY voči BLI (+■■■ QALY),
  - 273-tisíc eur / QALY voči PON (+■■■ QALY).

**Aby KTE-X19 bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za infúziu lieku KTE-X19 môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej úhrade 393 724,79 eur.**

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so stredne vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z absencie priameho porovnania na preukázanie prínosu liečiva, metodických nedostatkov nepriameho porovnania a nízkeho počtu pacientov pri analyzovaných dátach. Neistota je znížená konzervatívnym nastavením predpokladu, že KTE-X19 nemá kuratívny efekt. ■■■

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

V 2. výzve na opravu sme DR vyzvali, aby doplnil do modelu najnovšie dáta z ■■■ mesačného mediánu sledovania využité v adjustovanej MAIC analýze. DR tieto dáta dodal. Za základný scenár považujeme aktualizovaný model dodaný po 2. výzve na opravu z 11.7.2023. Ak zmena nastavení mení ICUR pre viacero komparátorov, uvádzame túto zmenu iba pre komparátor, pre ktorý so všetkými NIHO nastaveniami vyplýva najväčšia zľava (v tomto prípade IO). V prípade, že nastavenie mení ICUR výlučne pre jeden komparátor, uvádzame túto zmenu voči danému komparátoru. Pre uľahčenie práce sme do modelu vložili makro, ktoré umožnilo získať výsledky voči každému komparátoru naraz. Viac informácií sa nachádza v časti 5.2.7..

### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model zložený z dvoch častí: rozhodovacieho stromu a modelu rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Rozhodovací strom rozdeľuje pacientov v ramene KTE-X19 na pacientov, ktorým bude podaná infúzia KTE-X19, a pacientov, u ktorých z rôznych dôvodov infúzia podaná nebude (napríklad kvôli kompletnej remisii po premostovacej chemoterapii, smrť pred infúziou a iné). V základnom scenári DR používa rozhodovací strom a ráta, že 77,8 % pacientom infúzia KTE-X19 bude podaná. Použitý PSM model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je jeden týždeň.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predložený typ ekonomického modelu (rozhodovací strom a PSM model). PSM modely sú v onkologickej praxi štandardne používané modely. NICE hodnotil rovnaký typ modelu [45]. Počas hodnotenia NICE obdržalo novšie dáta z dátovej analýzy ku 23.7.2021. CADTH tiež hodnotil rovnaký typ modelu s dátami z dátovej analýzy ku 23.7.2021 [46].
- **Akceptujeme** nastavenie rozhodovacieho stromu, kde sa pacienti rozdeľujú na pacientov, ktorým bola podaná infúzia KTE-X19 a ktorým nie. Nie každý pacient po prípravnej liečbe dostane infúziu KTE-X19 a považujeme za presnejšie započítanie prínosov a nákladov do ramena KTE-X19 aj pre takýchto pacientov. Podiel pacientov dostávajúcich KTE-X19 je v súlade so ZUMA-3 štúdiou 77,8 %. Toto nastavenie je v súlade s nastavením použitým v hodnotení NICE [45, str. 751].

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

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 48,2 roka (prebrané zo štúdie ZUMA-3). Zvolený bol celoživotný časový horizont (do približne 100 rokov pacientov, 51 ročný časový horizont). Diskontná sadzba je 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje s priemernou váhou pacientov 81 kg a 1,92 m<sup>2</sup> plochou tela. Model používa 47,6 % podiel mužov. Tieto dáta sú tiež prebrané zo štúdie ZUMA-3 pre mITT populáciu pacientov nad 26 rokov. DR ponúka modelovanie pre Ph-, Ph+ a celkovú populáciu. Pri modelovaní Ph+ používa rovnaké dáta ako pre celkovú populáciu, ale ostatné nastavenia (ako napríklad mix liečob po zlyhaní infúzie KTE-X19 a podiel následnej liečby) sú rôzne. Nastavenie populácie pre rôzne komparátory sumarizujeme v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Tabuľka 15: Prehľad výberu populácie pre porovnania jednotlivých liečiv

Liečivo	Populácia
IO	Celková
SCh	Celková
BLI*	Ph-
PON	Ph+

\*DR ponúka aj výsledky pre naivné porovnanie voči celkovej populácii. Pre zjednodušenie však považujeme adjustované porovnanie voči Ph- populácii ako základný scenár DR

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede na výzvu na opravu č. 2

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie v modeli **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- **Neakceptujeme** nastavenie priemernej hmotnosti pacientov v modeli. Model používa 2 rôzne hodnoty priemernej hmotnosti v rôznych bunkách. Zmenili sme hodnotu v hárku „Background-Dosing calc“ (79,6 kg), aby zodpovedala hodnote v hárku „Controls“ (81,1 kg), nakoľko by malo ísť o hodnotu zodpovedajúcu priemernej hmotnosti pacientov s 26 a viac rokov (a teda zodpovedajúcej patientskej populácii v navrhovanom indikačnom obmedzení). Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR o zanedbateľne malú hodnotu.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.
- **Akceptujeme** použitie údajov zo štúdie ZUMA-3 pre mITT vo fáze 1/2 populáciu pacientov vo veku 26 rokov a viac. Táto populácia zodpovedá slovenskému kontextu hodnotenia. Nastavenia v NICE hodnotení zodpovedajú nastaveniam v tomto hodnotení [45, str.751].
- **Akceptujeme** porovnanie BLI s celkovou populáciou a Ph- populáciou. Nakoľko je BLI indikovaný u pacientov s Ph-, preferujeme porovnanie s Ph- populáciou a berieme ho ako základné nastavenie DR.
- **Akceptujeme** využitie celkovej populácie pre porovnanie s PON kvôli nízkemu počtu pacientov v Ph+ populácii. Rovnako neočakávame výrazný rozdiel medzi účinnosťou v Ph+ a Ph- populácii.
- Celoživotný časový horizont je vhodný na analýzu prínosov a nákladov intervencie a komparátorov.

- Diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady zodpovedá legislatívnym požiadavkám.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR modeluje prínosy pre KTE-X19 z jednoramennej štúdie fázy 1/2 ZUMA-3 z dátovej analýzy s ■■■ mesačným mediánom sledovania. Dáta pre porovnanie s PON pochádzali zo štúdie PACE pri 56,8-mesačnom mediáne sledovania. Dáta pre porovnanie s IO pochádzali zo štúdie INO-VATE pri 29,6 mesačnom mediáne sledovania a dáta pre porovnanie s BLI pochádzali zo štúdie TOWER pri 12 mesačnom mediáne sledovania. DR dáva možnosť použiť dáta z retrospektívnej štúdie SCHOLAR-3 pre porovnanie s BLI. Dáta pre porovnanie so SCh pochádzali zo štúdie INO-VATE z ramena komparátora. Údaje o bezpečnosti pre intervenciu a komparátory pochádzali zo zodpovedajúcich štúdií. Zdroje dát a medián sledovania uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Pre porovnanie s komparátormi DR využíva nepriame naivné porovnanie. DR tiež reportuje adjustované výsledky voči BLI pomocou MAIC analýzy pre celkovú aj Ph- populáciu. Pre BLI považujeme kvôli preferenciám NIHO ako základný scenár adjustované porovnanie s Ph- populáciou.

Tabuľka 16: Prehľad zdrojov dát pre porovnania jednotlivých liečiv

Liečivo	Štúdia	Medián sledovania
KTE-X19	ZUMA-3	■■■ mesiacov
IO	INO-VATE	29,6 mesiacov
SCh	INO-VATE	29,6 mesiacov
BLI	TOWER	12 mesiacov
PON	PACE	56,8 mesiacov

Zdroj: [1]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- **Akceptujeme** predložené štúdie ako zdroje dát. V hodnotení NICE ERG preskúmal výsledky pre porovnanie BLI s dátami z TOWER aj SCHOLAR-3 [45, str. 751], avšak ako základný scenár bol ponechaný SCHOLAR-3 [47, str. 8]. Nakoľko však porovnanie bolo vykonané iba na populácii z fázy 2 a zároveň porovnanie s TOWER bolo využité v klinickej časti, ponechávame populáciu z porovnania so štúdiou TOWER. Nepriame porovnanie s TOWER bolo použité aj v hodnotení CADTH.
- **Neakceptujeme** použitie naivného nepriameho porovnania pre komparátory IO a SCh. Naivné porovnanie nezapočítava základné rozdiely medzi populáciami v klinických štúdiách a nesie so sebou vysoké riziko bias. Preferujeme použitie upravených (adjustovaných) nepriamych porovnaní, ak je to možné. Použitie upraveného nepriameho porovnania voči SCh zvyšuje ICUR o 44,8-tisíc eur / QALY voči SCh. Voči IO komisia z NICE preferovala porovnanie pomocou inverzných hazardových pomerov (z angl. inverse hazard ratio) [47, str. 8], kde namiesto toho, aby sa dáta z ramena KTE-X19 upravovali na populáciu komparátora, sa upravujú výsledky pre komparátor, aby boli bližšie k populácii intervencie. DR túto analýzu nedodal. Tento typ analýzy preferujeme aj v našom nastavení. Úprava pomocou inverzných hazardov znižuje ICUR voči IO o 16,7-tisíc eur / QALY voči IO. SCh v NICE nakoniec nebola považovaná za komparátor, aj keď počas hodnotenia sa nad touto liečbou uvažovalo ako komparátorom a ERG opisuje nastavenia aj pre SCh. Použitie nepriameho porovnania aj po adjustácii môže so sebou stále niesť riziko bias.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 uviedol, že nesúhlasí so zmenou neadjustovaného porovnania SCh a IO na adjustované porovania (bod 1 a 5 v časti 9.5 v odpovedi na výzvu č. 3). DR argumentuje, že adjustácia mení údaje pre rameno KTE-X19 z populácie zo ZUMA-3 na populáciu zo štúdie INO-VATE. Neakceptujeme túto argumentáciu, nakoľko rozdielnosť populácií je práve dôvod vykonania adjustácie. Zatiaľ čo akceptujeme, že pre konzistenciu by bolo preferovanejšie, aby boli údaje adjustované na populáciu ZUMA-3, riziko bias z nerovnakej populácie pri naivnom porovnaní považujeme za vyššie a ponechávame zmenu na adjustované porovania. ERG uvádza podobnú argumentáciu voči pripomienke DR o zmene populácie v anglickom hodnotení [45, str. 756]. Adjustáciu pomocou metódy inverzných hazardov preferovala pre IO aj komisia NICE [47, str. 8].
- **Akceptujeme** použitie adjustovaného nepriameho porovnania voči BLI. Committee v hodnotení NICE tiež preferovala adjustované analýzy voči BLI [47, str. 7].
- **Akceptujeme**, že pre PON kvôli nízkemu počtu pacientov nebolo možné vykonať upravené nepriame porovnanie a voči tomuto komparátoru akceptujeme naivné porovnanie. Jeho použitie však so sebou



nesie vysoké riziko. Naivné porovnanie z rovnakých dôvodov bolo akceptované aj v hodnotení NICE [47, str. 7].

## 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

### Celkové prežívanie (OS)

DR modeluje OS pre komparátory pomocou zmiešaného modelu vyliečenia (z angl. mixed cure model, MCM). Tieto modely oproti bežným parametrizáciám navyše modelujú podiel pacientov z populácie, ktorí sú vyliečení. DR parameter podielu vyliečených pacientov získava z modelovania MCM. Výber extrapolácií podľa DR uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). DR ponúka modelovanie pomocou bežných parametrizácií upravené o predpoklad, že pacienti v modeli sú vyliečení od vybraného času (prevažne 2 – 3 roky v modeli) alebo od vybraného podielu preživších. DR poskytuje v modeli modelovanie pomocou matematických spline modelov s rovnakou možnosťou predpokladu vyliečenia ako pre bežné parametrizácie. V základnom scenári používa modelovanie MCM a parametrické modelovanie pre KTE-X19. Za základný scenár považujeme modelovania s naivným porovnaním voči SCh, IO a PON a adjustované porovnanie voči BLI. Pacienti, ktorí sú v modeli vyliečení, ďalej prežívajú podľa tabuliek všeobecnej mortality z roku 2022 upravených pomocou štandardného pomeru úmrtia (SMR = 4, z angl. standardized mortality ratio). Pri zapnutom nastavení, pri ktorom časť pacientov nedostane infúziu KTE-X19, sa modelujú prínosy KTE-X19 pomocou váženého priemeru medzi KTE-X19 a mixom komparátorov. Mix komparátorov závisí od populácie a ich spoločný prínos sa modeluje pomocou váženého priemeru ich hazardov (Tabuľka 18).

Tabuľka 17: Prehľad extrapolácií použitých v modeli – základný scenár

Liečivo	EFS	OS
KTE-X19 všetky naivné porovnania*	Lognormal	MCM Exponential
KTE-X19 adjustované voči BLI*	Lognormal	MCM Lognormal
BLI	MCM Lognormal	MCM Weibull
IO	MCM Lognormal	MCM Loglogistic
SCh	MCM Lognormal	MCM Lognormal
PON	MCM Gompertz	MCM Loglogistic

\* Pre parametrické funkcie v EFS bol nastavený predpoklad vyliečenia pri 2 rokoch

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

Tabuľka 18: Prehľad rozdelenia mixu komparátorov pre liečbu pacientov, ktorí nedostanú infúziu KTE-X19 podľa DR

	Ph-	Ph+	Celková populácia
IO	■	■	■
SCh	■	■	■
BLI	■	■	■
PON	■	■	■

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

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie OS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité extrapolácie. Prehľad zvolených extrapolácií uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 20). Pre KTE-X19 **neakceptujeme** extrapoláciu OS MCM lognormálnou krivkou pri porovnaní s BLI. Pre konzistentnosť a väčšiu kontrolu nad modelovaním vyliečenia pacientov sme preferovali bežnú parametrickú lognormálnu krivku pre všetky porovnania. Túto krivku sme vybrali v súlade s dobrou vizuálnou zhodou, hodnôt Akaikeho informačného kritéria (AIC) a Bayesiánskeho informačného kritéria (BIC) a v súlade s hodnotením NICE [45, str. 158], aj keď NICE disponovalo staršími dátami. Ako bolo spomínané v sekcii 5.2.1, preferovali sme adjustované modelovanie pre KTE-X19 voči SCh a BLI. Zmenu ICUR pre adjustované modelovanie sme uviedli v sekcii 5.2.1 vyššie. Nasledujúce zmeny ICUR neuvádzame s týmto nastavením. Pre komparátory sme použili predpoklad kuratívneho efektu na 3 roky, nakoľko sa liečba používa ako premostovacia liečba k allo-SCT, ktorá má kuratívny potenciál. Nasledujúce zmeny ICUR uvádzame pri nastavení parametrickej lognormálnej krivky pre OS s efektom vyliečenia po dvoch rokoch v ramene KTE-X19 a efekt vyliečenia po troch rokoch pre rameno komparátora spolu so zmenou extrapolácie v ramene. Pri týchto nastaveniach

efektu vyliečenia (2 roky pre KTE-X19 a 3 roky pre komparátory) a zmenách extrapolácie OS pre každú krivku podľa NIHO je ICUR nižší o 28,7-tisíc eur / QALY voči IO. Pre každý komparátor sa viac vyjadrujeme osobitne v podbodoch nižšie:

- **IO: Neakceptujeme** použité MCM modely. V súlade s modelovaním preferovaným v hodnotení NICE [47, str. 8] preferujeme použitie inverzného pomeru hazardov z adjustovanej MAIC analýzy (HR = ■■■) voči naivnému ramenu KTE-X19 pre celkovú populáciu. Zmena extrapolácie IO znižuje ICUR o 22,4-tisíc eur / QALY voči IO.
- **SCh: Neakceptujeme** použitie MCM modelov. MCM modely majú pre SCh nestabilný podiel vyliečených pacientov. Na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami, AIC/BIC hodnotami a konzistentnosťou s extrapoláciou v ramene KTE-X19 sme vybrali modelovanie pomocou lognormálnej krivky. NICE preferoval použitie generalizovanej gamma krivky [45, str. 158]. Nakoľko sme však nenašli vyjadrenie, pri ktorom by boli uvedené dôvody výberu rôznej extrapolácie medzi ramenami, preferujeme ísť v súlade s postupom opísaným v NICE DSU technickom dokumente č. 14 [48, str. 18] a používame lognormálnu krivku. V súlade s argumentáciou hodnotenia NIHO 40B [49] sme uvažovali aj nad použitím rôznych extrapolácií. Z dôvodu dobrého vizuálneho fitu pre komparátor aj pre intervenciu ponechávame modelovanie rovnakou extrapoláciou. Vybrané extrapolácie sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 9, Obrázok 10). AIC/BIC hodnoty sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). Zmena extrapolácie SCh znižuje ICUR o 35,7-tisíc eur / QALY voči IO.
- **BLI: Neakceptujeme** použitie MCM modelov. MCM modely majú pre BLI nestabilné výsledky podielu vyliečených. Na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami, AIC/BIC hodnotami a konzistentnosťou s extrapoláciou v ramene KTE-X19 sme vybrali modelovanie pomocou lognormálnej krivky. Vybrané extrapolácie sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12). AIC/BIC hodnoty sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). Zmena extrapolácie BLI znižuje ICUR o 29,2-tisíc eur / QALY voči IO.
- **PON: Neakceptujeme** použitie MCM modelov. Na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami, AIC/BIC hodnotami a konzistentnosťou s extrapoláciou v ramene KTE-X19 sme vybrali modelovanie pomocou lognormálnej krivky. NICE preferoval použitie Gompertzovej krivky [45, str. 529]. Nakoľko sme však nenašli vyjadrenie, pri ktorom by boli uvedené dôvody výberu rôznej extrapolácie medzi ramenami, preferujeme ísť v súlade s postupom opísaným v NICE DSU technickom dokumente č. 14 [48, str. 18] a používame lognormálnu krivku. V súlade s argumentáciou hodnotenia NIHO 40B sme uvažovali aj nad použitím rôznych extrapolácií. Z dôvodu dobrého vizuálneho fitu pre komparátor aj pre intervenciu ponechávame modelovanie rovnakou extrapoláciou. Vybrané extrapolácie sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 13, Obrázok 14) AIC/BIC hodnoty sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). Zmena extrapolácie KTE-X19 a PON znižuje ICUR o 24,7-tisíc eur / QALY voči PON.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 akceptoval zmenu MCM modelov na parametrické modelovanie. DR nevyjadril svoj nesúhlas s vybranými extrapoláciami.
- **Neakceptujeme** hodnotu SMR = 4. Stotožňujeme sa s argumentáciou komisie NICE a meníme hodnotu SMR v modeli na 3. Zmena tohto nastavenia znižuje ICUR o 5,0-tisíc eur / QALY voči IO. Pred odpoveďou na výzvu č. 3 sme plánovali ponechať túto hodnotu podľa hodnoty dodanej vo FER, iba ju opraviť v modeli, kde bola použitá hodnota SMR = 1. Hodnota SMR = 1 bola v modeli použitá bez toho, aby zmena tejto hodnoty bola popísaná v odpovedi na výzvu č. 2. Hodnota SMR = 4 bola potrebná, aby vychádzali rovnaké výsledky ako aktualizovaný základný scenár od DR dodaný v odpovedi na výzvu č. 2. DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil s touto zmenou a požadoval použitie hodnoty SMR = 2,2. DR argumentuje, že je to lepšia hodnota ako 4, nakoľko táto hodnota pochádza zo zdroja SMR pre pacientov, ktorý podstúpili liečbu allo-SCT. DR navrhol použiť vážený priemer medzi hodnotami SMR 1,09 a 4. Je potrebné spomenúť, že v zdroji pre SMR po allo-SCT je uvedená hodnota 4 – 9 a hodnota SMR = 4 je teda minimálne SMR pre týchto pacientov. Hodnota SMR = 2,2 bola navrhnutá aj v podaní NICE. Komisia v konečnom hodnotení použila hodnotu SMR = 3, čo je približne stredová hodnota medzi 2,2 – 4, avšak považovala ju za veľmi neistú a uviedla, že hodnota môže byť vysoká až 4 [47, str. 12].
- **Neakceptujeme** zapracovanie prínosov v ramene KTE-X19 pre pacientov, ktorým nebude podaná infúzia. Spôsob, akým DR modeluje zmenu prínosov, nedostatočne znižuje prínosy pre rameno KTE-X19, kde 22 % pacientov má generovať rovnaké prínosy ako pacienti s mixom komparátorov. Pre výpočet prínosov z mixu komparátorov preferujeme použitie váženého priemeru miery hazardov vypočítaného z finálnych kriviek prežitia (aj so zarátaným kuratívnym efektom a adjustované na všeobecnú mortalitu) pri použití prirodzených logaritmov na výpočet miery hazardov (viď. Technická poznámka nižšie). Tento hazard

následne používame na výpočet výslednej krivky prežívajúcich. Zmena tohto nastavenia oproti základnému scenáru zvyšuje ICUR o 73,7-tisíc eur / QALY voči IO.

- DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil s touto zmenou, nakoľko uviedol, že nevidí rozdiel medzi metódami. DR uvádza, že hlavné zmeny pochádzajú z bodu 8 v odpovedi na výzvu č. 3 o rozdelení náhradných liečob, ku ktorej sa venujeme nižšie. Nakoľko zmena ICUR pri zmene metódy bez aplikácie zmeny rozdelenia náhradných liečob je 73,7-tisíc eur / QALY, nepovažujeme použité metódy za zameniteľné. Preferujeme nami zvolenú metodológiu. Bližšie sa vyjadrujeme v technickej poznámke nižšie.
- **Neakceptujeme** rozdelenie náhradných liečob pre pacientov, ktorým zlyhá podanie infúzie KTE-X19. V základnom nastavení by pre Ph+ populáciu pacienti dostávali aj liečbu BLI, aj keď BLI nemá na Slovensku v indikačnom obmedzení zahrnutých týchto pacientov (je indikovaný iba pre Ph- populáciu). Rovnako pre celkovú populáciu by nebol používaný PON napriek tomu, že časť populácie by mohla byť ním liečená. Preferujeme použiť rovnaké rozdelenie liečob pre celkovú populáciu ako pre Ph+ populáciu v základnom scenári. Pre Ph- a Ph+ populácie preferujeme použiť rovnaké rozdelenie ako pre celkovú populáciu, len prerozdeliť liečbu, ktorá pre túto populáciu nie je indikovaná, medzi zvyšné liečby (rozdeliť PON pre ostatné liečby v Ph- populácii a rozdeliť BLI medzi ostatné liečby v Ph+ populácii). Výsledné podiely uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Nastavenie oproti základnému scenáru znižuje ICUR o 0,6-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil s touto zmenou a uviedol, že ide o údaje z klinickej štúdie. Z dôvodov uvedených vyššie však s touto argumentáciou nesúhlasíme.
- **Neakceptujeme** zapracovanie limitácie všeobecnou mortalitou. Model je pre „nevyliečených“ pacientov limitovaný bežnou všeobecnou mortalitou a nie všeobecnou mortalitou upravenou o SMR. Všeobecná mortalita upravená o SMR sa používa iba pre vyliečených pacientov, čo znamená, že v dlhodobej extrapolácii pacienti bez vyliečenia prežívajú dlhšie ako vyliečení pacienti. Meníme zdroj limitácie všeobecnou mortalitou na SMR upravenú všeobecnú mortalitu. Zmena zvyšuje ICUR o zanedbateľne málo voči IO. Táto zmena má však vyšší dopad pri preferovanom nastavení NIHO, že KTE-X19 nemá v EFS kuratívny efekt a pre OS sa nemodeluje kuratívny efekt navyše od toho prítomného v extrapoláciách. Úprava všeobecnej mortality pri odstránení modelovania kuratívneho efektu pre EFS a OS v ramene KTE-X19 a nastavení bežnej parametrickej lognormálnej extrapolácie zvyšuje ICUR o 7,8-tisíc eur / QALY voči IO.
  - Túto chybu sme zaznamenali a zmenu vykonali až po 3. výzve. DR nedostal možnosť sa k nej vyjadriť. Nakoľko však považujeme túto zmenu za dôležitú, aplikujeme ju aj tak.

#### Technická poznámka:

Rozdiely medzi metódou použitou DR a použitou NIHO súvisí s presnosťou odhadu miery hazardu  $h(t)$  z krivky prežívania  $S(t)$ . DR odhaduje mieru hazardu z krivky prežívania podľa vzťahu  $h(t) = 1 - S(t+1)/S(t)$ . Toto však nie je presné vyjadrenie miery hazardu, čo spôsobuje nepresnosti pri vážení tohto priemeru. Preferujeme vyjadrenie  $h(t) = -\ln(S(t+1)/S(t))$ , ktorý presnejšie aproximuje vzťah  $h(t) = -\frac{d}{dt} \ln S(t)$  [50]. Metóda použitá DR je dostatočne presná pre aplikovanie jedného pomeru hazardov, avšak pri váženom priemere hazardov dáva nepresnejšie výsledky. Efekt nepresnej metodiky DR uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 8.). Je zjavné, že váženie prínosu medzi KTE-X19 a mixom komparátorov nie je dostatočne znížené pri použití metódy DR.

Tabuľka 19: Prehľad rozdelenia mixu komparátorov pre liečbu pacientov, ktorí nedostanú infúziu KTE-X19 podľa NIHO

	Ph-	Ph+	Celková populácia
IO	■	■	■
SCh	■	■	■
BLI	■	■	■
PON	■	■	■

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

Tabuľka 20: Prehľad extrapolácií vybraných NIHO

Komparátor	Liečivo	EFS	OS
IO	KTE-X19	Lognormal	Lognormal
	IO	Aplikované HR	Aplikované HR
SCh	KTE-X19	Lognormal	Lognormal
	SCh	Lognormal	Lognormal
BLI	KTE-X19	Lognormal	Lognormal
	BLI	Lognormal	Lognormal
PON	KTE-X19	Lognormal	Lognormal
	PON	Lognormal	Lognormal

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

Tabuľka 21: Prehľad AIC/BIC hodnôt v ukazovateli OS

Model	KTE-X19		IO	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				
Model	KTE-X19		SCh	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				
Model	KTE-X19		BLI	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				
Model	KTE-X19		PON	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				

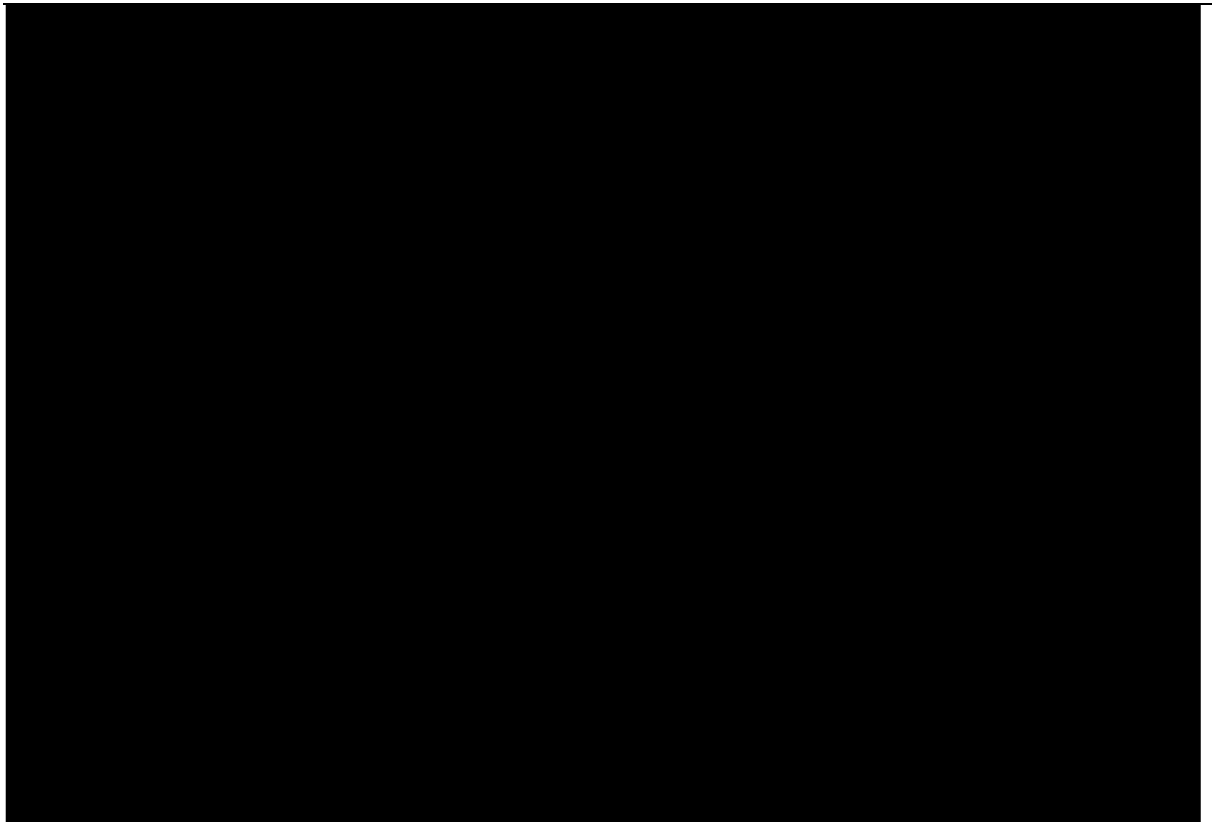
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 8: Porovnanie modelovania KTE-X19 OS pre 100 % pacientov na liečbe KTE-X19 a pri započítaní prínosu zlyhania liečby pre 22 % pacientov pri použití metodológie DR a NIHO.



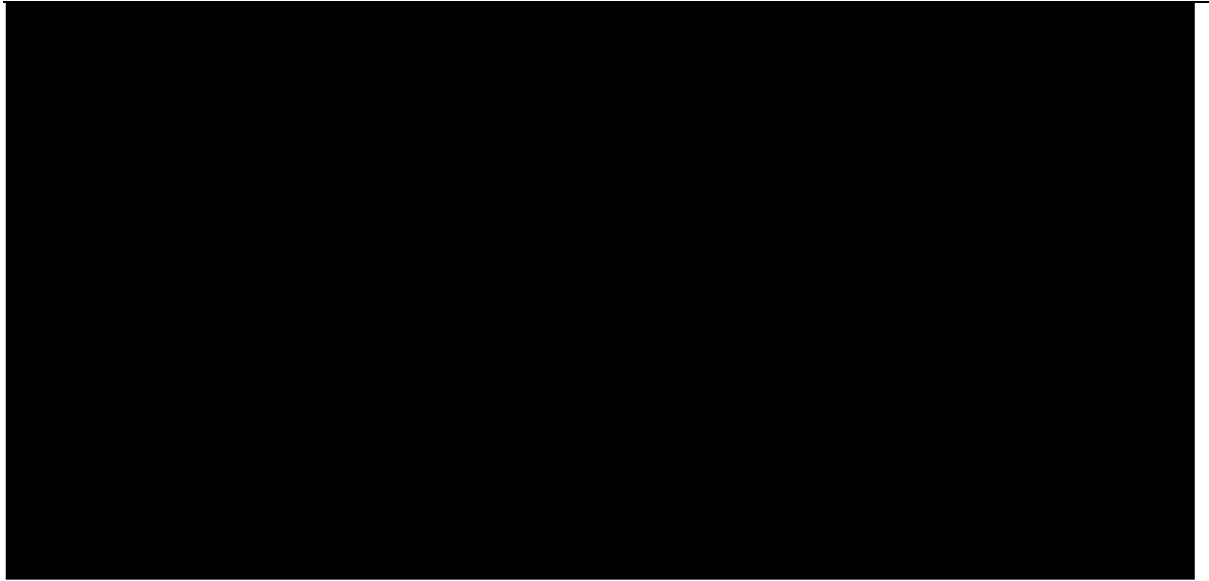
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči Sch v ukazovateli OS



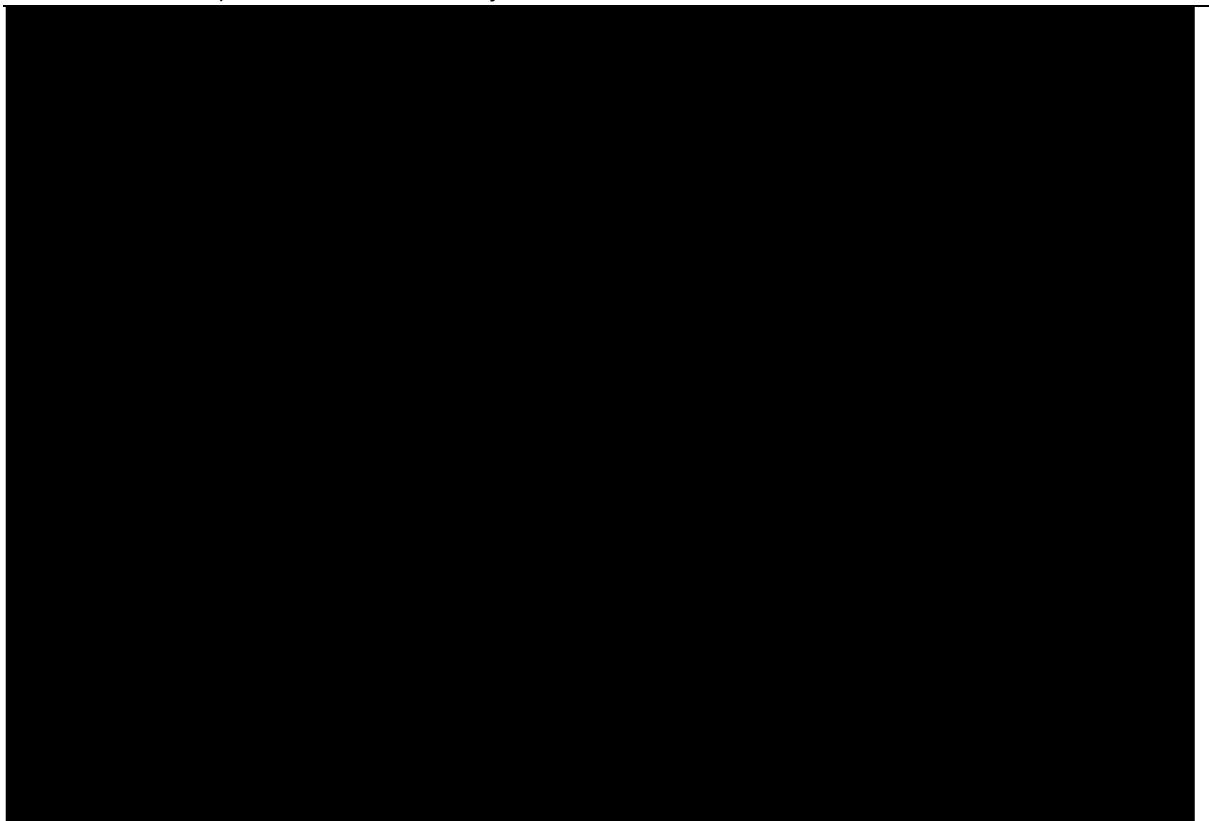
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií SCh v ukazovateli OS



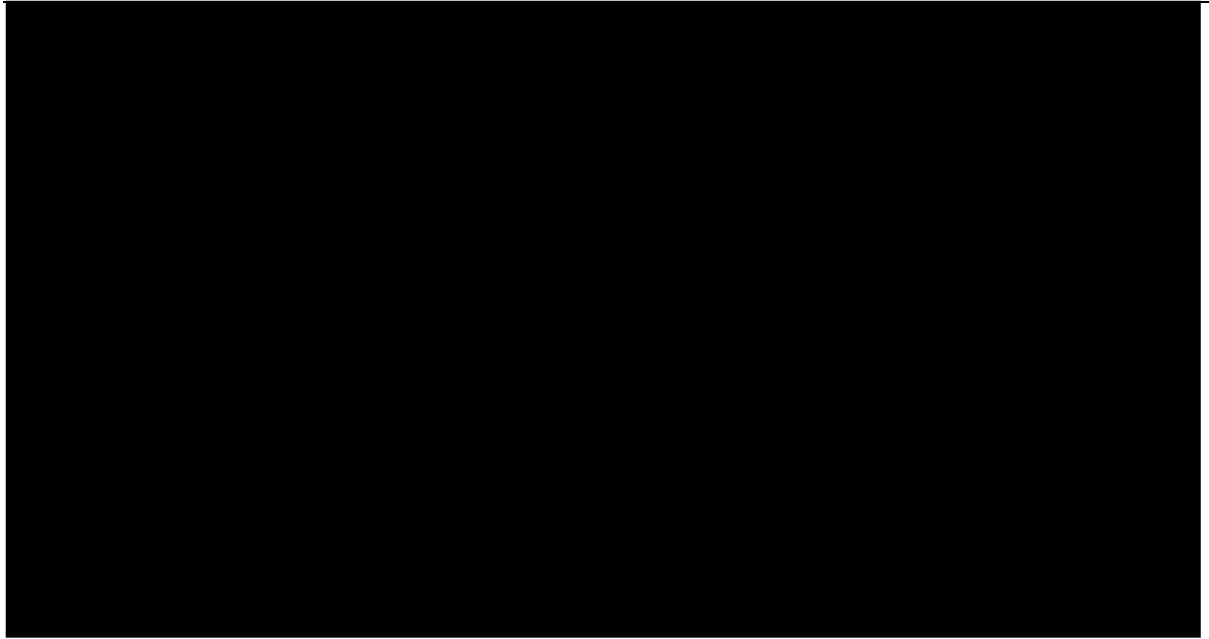
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 11: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči BLI v ukazovateli OS



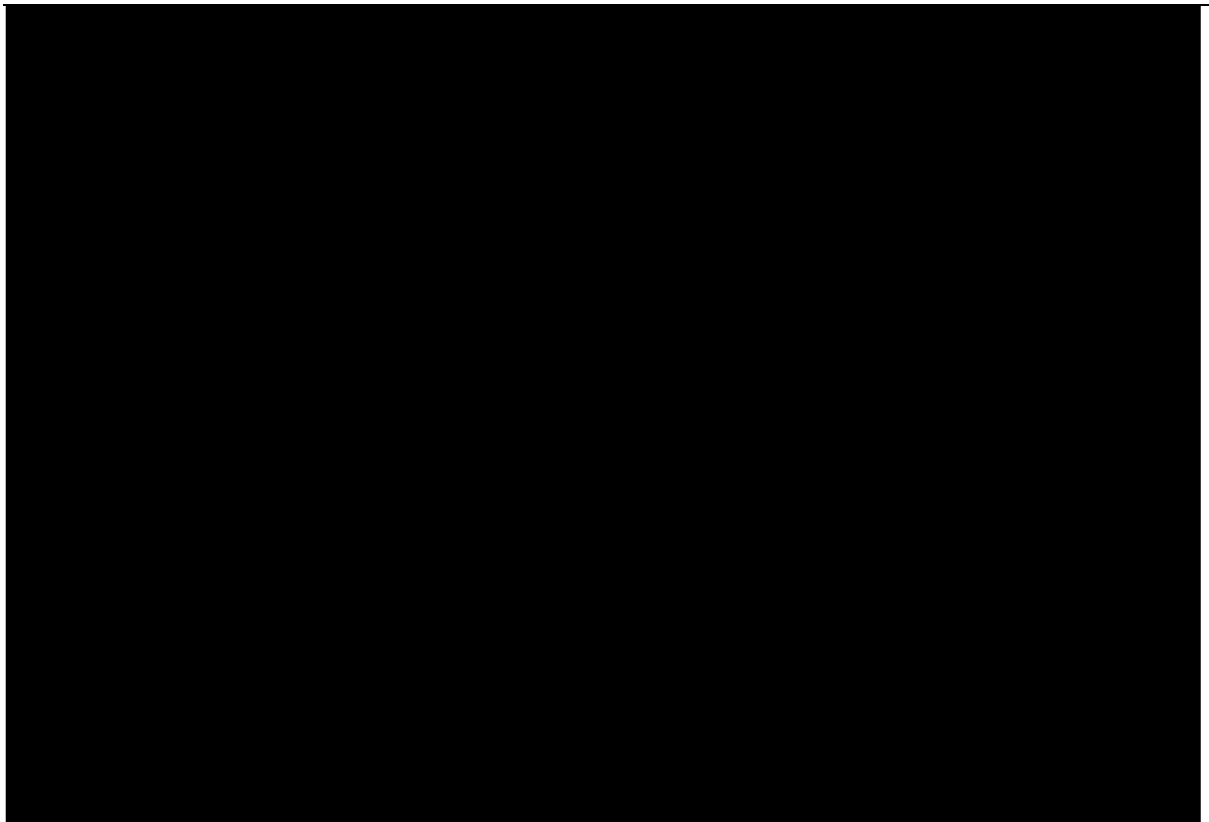
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií BLI v ukazovateli OS



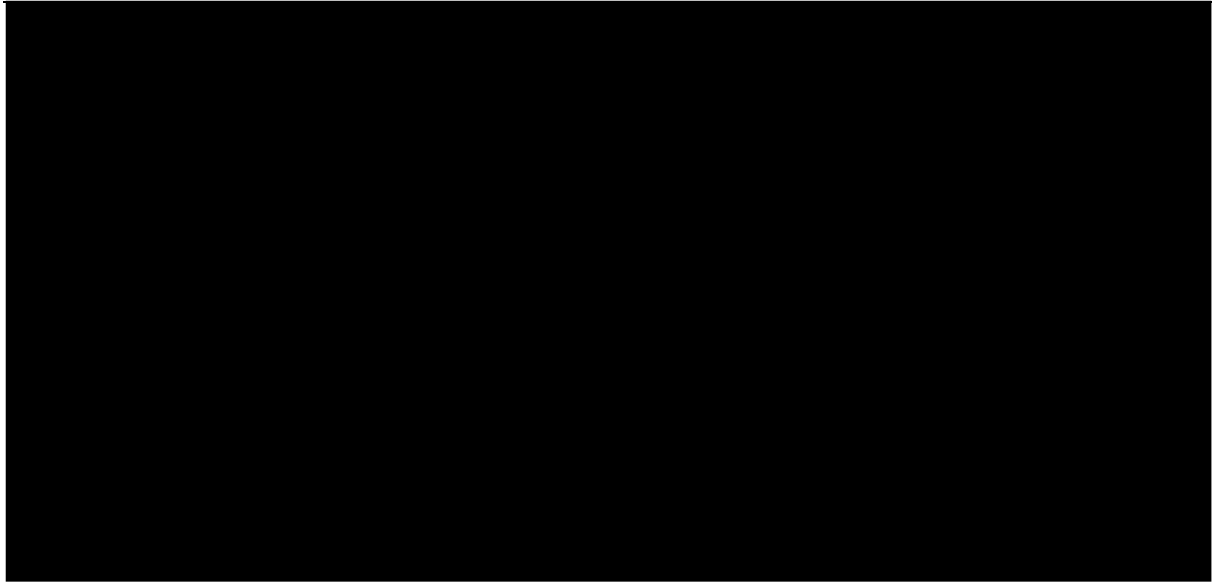
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií KTE-X19 pre celkovú populáciu v ukazovateli OS



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

Obrázok 14: Prehľad parametrizácií PON v ukazovateli OS



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

### Prežívanie bez progresie

DR modeluje EFS podobným spôsobom ako OS. Výber extrapolácií podľa DR sme uviedli v tabuľke vyššie (Tabuľka 17). DR rovnako ponúka modelovanie pomocou bežných parametrizácií a spline kriviek. V základnom scenári rovnako používa pre komparátorov iba modelovanie MCM. Za základný scenár považujeme naivné porovnanie pre SCh, IO a PON a adjustované porovnanie voči BLI. Pacienti, ktorí sú v modeli vyliečení, ďalej generujú prínosy len podľa rizika úmrtnosti podľa tabuliek všeobecnej mortality z roku 2022 upravenej pomocou štandardizovaného pomeru úmrtnosti (SMR = 4). Nakoľko pacienti s relapsom, ktorí nedosiahli remisiu, sú zaznamenaní, ako keby mali udalosť v prvý deň, veľký počet udalostí nastane práve vtedy. Aby tvar krivky nespôsoboval problémy pri modelovaní, DR modeluje krivky od 100 % a následne v modeli aplikuje prepočet cez podiel ľudí bez refrakterity (tzv. „response rate“). Mix komparátorov závisí od populácie a ich spoločný prínos sa modeluje pomocou váženého priemeru ich hazardov.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie EFS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité extrapolácie. Prehľad vybratých extrapolácií uvádzame v tabuľke vyššie (Tabuľka 20). Pre KTE-X19 **akceptujeme** extrapoláciu parametrickým lognormálnym modelom v súlade s dobrou vizuálnou zhodou, AIC/BIC hodnotami a extrapoláciou zvolenou v hodnotení NICE [45, str. 158], aj keď NICE disponoval staršími dátami. Ako bolo spomínané v sekcii 5.2.1, preferovali sme adjustované modelovanie pre KTE-X19 voči IO a SCh. Zmenu ICUR pre adjustované modelovanie sme uviedli v sekcii 5.2.1 vyššie. Nasledujúce zmeny ICUR neuvádzame s týmto nastavením. Pre komparátory sme použili predpoklad kuratívneho efektu na 3 roky, nakoľko sa liečba používa ako premostovacia liečba k allo-SCT, ktorá má kuratívny potenciál. Nasledujúce zmeny ICUR uvádzame pri nastavení parametrickej lognormálnej krivky pre EFS s efektom vyliečenia po dvoch rokoch v ramene KTE-X19 a efekt vyliečenia po troch rokoch pre rameno komparátora. Pri týchto nastaveniach efektu vyliečenia (2 roky pre KTE-X19 a 3 roky pre komparátory) a zmenách extrapolácie EFS pre každú krivku podľa NIHO je ICUR vyšší o 2,3-tisíc eur / QALY voči IO. Pre každý komparátor sa vyjadrujeme osobitne v podbodoch nižšie:
  - **IO: Neakceptujeme** použité MCM modely. V súlade s modelovaním preferovaným v hodnotení NICE [47, str. 8] preferujeme použitie inverzného pomeru hazardov z adjustovanej MAIC analýzy (HR = ■■■). Pre potrebu modelovania bolo treba zmeniť veľkosť pacientov v prvom cykle podľa podielu refraktérnych pacientov z IO. Zmena extrapolácie IO znižuje ICUR o 6,6-tisíc eur / QALY voči IO.
  - **SCh: Neakceptujeme** použitie MCM modelov. MCM modeli majú pre SCh nestabilný podiel vyliečených pacientov Na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami, AIC/BIC hodnotami a konzistentnosťou s extrapoláciou v ramene KTE-X19 sme vybrali modelovanie pomocou



lognormálnej krivky. NICE preferoval použitie generalizovanej gamma krivky [45, str. 158]. Nakoľko sme však nenašli vyjadrenie, pri ktorom by boli uvedené dôvody výberu rôznej extrapolácie medzi ramenami, preferujeme ísť v súlade s postupom opísaným v NICE DSU technickom dokumente č. 14 [48, str. 18] a používame lognormálnu krivku. Táto krivka neopisuje dostatočne dobre chvost KM dát, avšak aj v súvislosti s AIC/BIC hodnotami túto odchýlku nepovažujeme za dostatočný dôvod pre výber inej extrapolácie ako je v ramene KTE-X19. V súlade s argumentáciou hodnotenia NIHO 40B sme uvažovali aj nad použitím rôznych extrapolácií. Z dôvodu dostatočného vizuálneho fitu a dobrých AIC/BIC hodnôt pre komparátor aj pre intervenciu ponechávame modelovanie rovnakou extrapoláciou. Vybrané extrapolácie sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 16, Obrázok 17). AIC/BIC hodnoty sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Zmena extrapolácie SCh zvyšuje ICUR o 2,0-tisíc eur / QALY voči IO.

- **BLI: Neakceptujeme** použitie MCM modelov. Tieto modeli majú nestabilné hodnoty podielu vyliečených pacientov. Na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami, AIC/BIC hodnotami a konzistentnosťou s extrapoláciou v ramene KTE-X19 sme vybrali modelovanie pomocou lognormálnej krivky. Vybrané extrapolácie sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 18, Obrázok 19). AIC/BIC hodnoty sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Zmena extrapolácie BLI zvyšuje ICUR o 0,8-tisíc eur / QALY voči IO.
- **PON: Neakceptujeme** použitie MCM modelovania. Na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami, AIC/BIC hodnotami a konzistentnosťou s extrapoláciou v ramene KTE-X19 sme vybrali modelovanie pomocou lognormálnej krivky. V základnom nastavení v hodnotení NICE [45, str. 158] bola vybraná tá istá extrapolácia. Vybrané extrapolácie sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 20, Obrázok 21) AIC/BIC hodnoty sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Zmena extrapolácie KTE-X19 a PON zvyšuje ICUR o 1,2-tisíc eur / QALY voči PON.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 akceptoval zmenu MCM modelov na parametrické modelovanie. DR nevyjadril svoj nesúhlas s vybranými extrapoláciami.
- **Neakceptujeme** použitý response rate pre BLI. KM dáta pre BLI majú aj po prvej odpovedi ďalší skok. DR používa výšku prvého skoku, v modelácii však potom nie sú KM dáta dostatočne dobre popísané. Pre lepšiu extrapoláciu meníme response rate z prvého skoku na druhý skok. Zmena nemení ICUR voči IO.
  - Túto chybu sme zaznamenali a zmenu vykonali až po 3. výzve. DR nedostal možnosť sa k nej vyjadriť. Nakoľko je však táto zmena potrebná pre lepší vizuálny fit BLI, aplikujeme ju.
- **Neakceptujeme** zapracovanie prínosov v ramene KTE-X19 pre pacientov, ktorým nebude podaná infúzia. Táto zmena je rovnaká, ako zmena popisovaná pre OS vyššie. Nastavenie oproti základnému scenáru zvyšuje ICUR o 5,0-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil s touto zmenou. Naša argumentácia je rovnaká ako pre OS vyššie.

#### Technická poznámka:

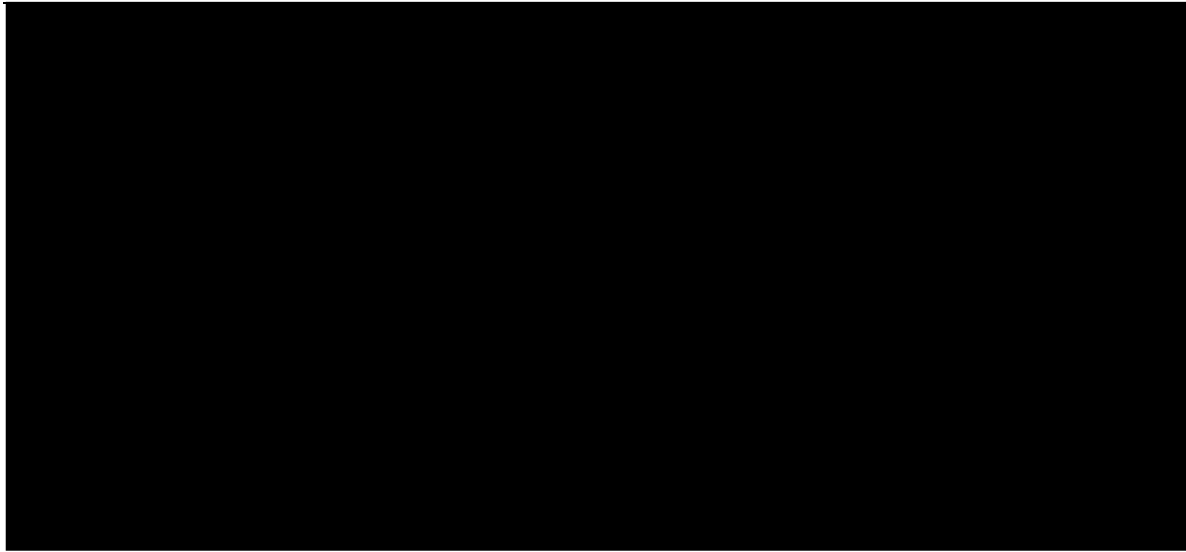
Argumentácia je tá istá, ako v prípade technickej poznámky pri celkovom prežívaní vyššie. Efekt nepresnej metodológie DR pre EFS krivky uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 15). Navyše, tento predpoklad podporuje aj fakt, že podiel pacientov bez refrakterity je podobný pôvodnému pre KTE-X19 pri použití metodológie DR. Naproti tomu pri použití postupu NIHO je táto hodnota 64 %, čo je oveľa bližšia hodnota k hodnote 67 %, čo je vážený priemer podielu pacientov bez refrakterity podľa zastúpenia liečob v ramene KTE-X19.

Tabuľka 22: Prehľad AIC/BIC hodnôt v ukazovateli EFS

	KTE-X19		IO	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
<b>Log normal</b>				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				
	KTE-X19		Sch	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				
	KTE-X19		BLI	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				
	KTE-X19		PON	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log normal				
Log logistic				
Gompertz				
Gen Gamma				
Gamma				

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

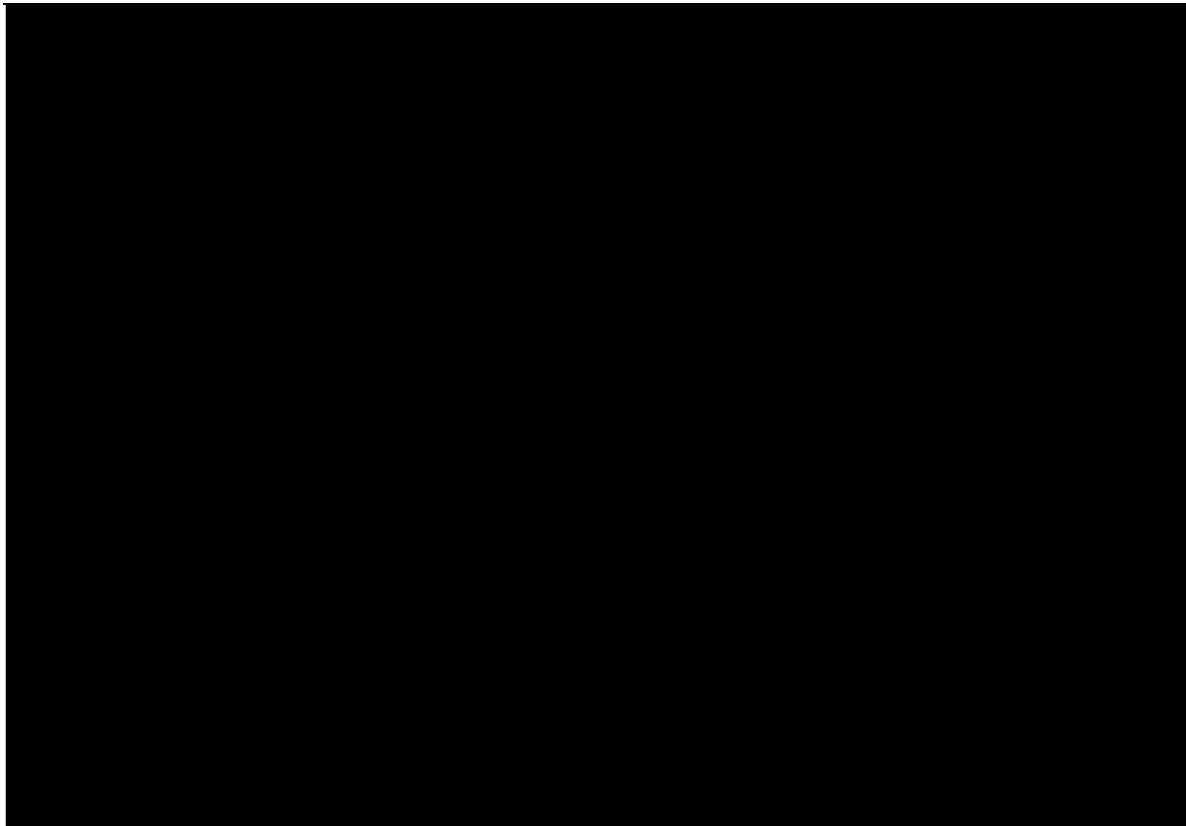
Obrázok 15: Porovnanie modelovania KTE-X19 EFS pre 100 % pacientov na liečbe KTE-X19 a pri započítaní prínosu zlyhania liečby pre 22 % pacientov pri použití metodológie DR a NIHO.



Poznámka: Krivky po prvom cykle vizuálne narastajú. Ide iba o vizuálne vyobrazenie prudkého zlomu kriviek pomocou excelu, nejde o skutočný nárast EFS.

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

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči SCh v ukazovateli EFS



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

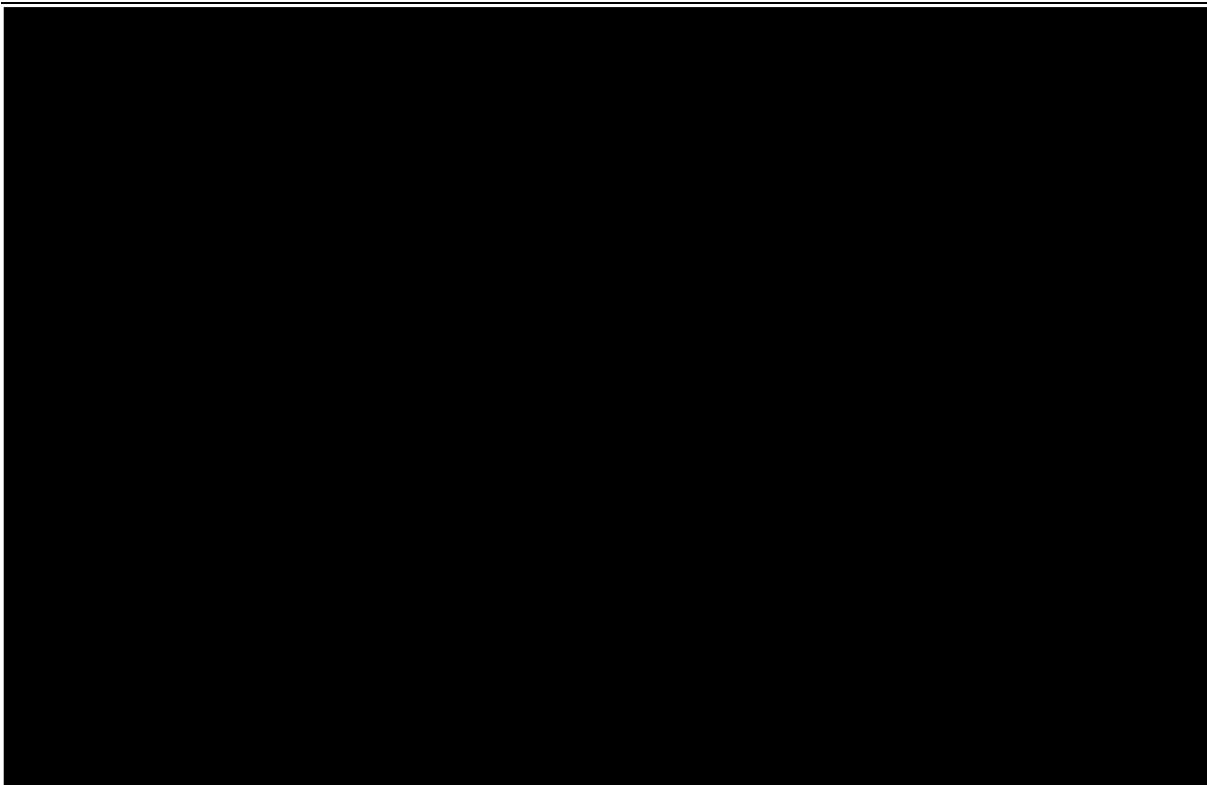
Obrázok 17: Prehľad parametrizácií SCh v ukazovateli EFS



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

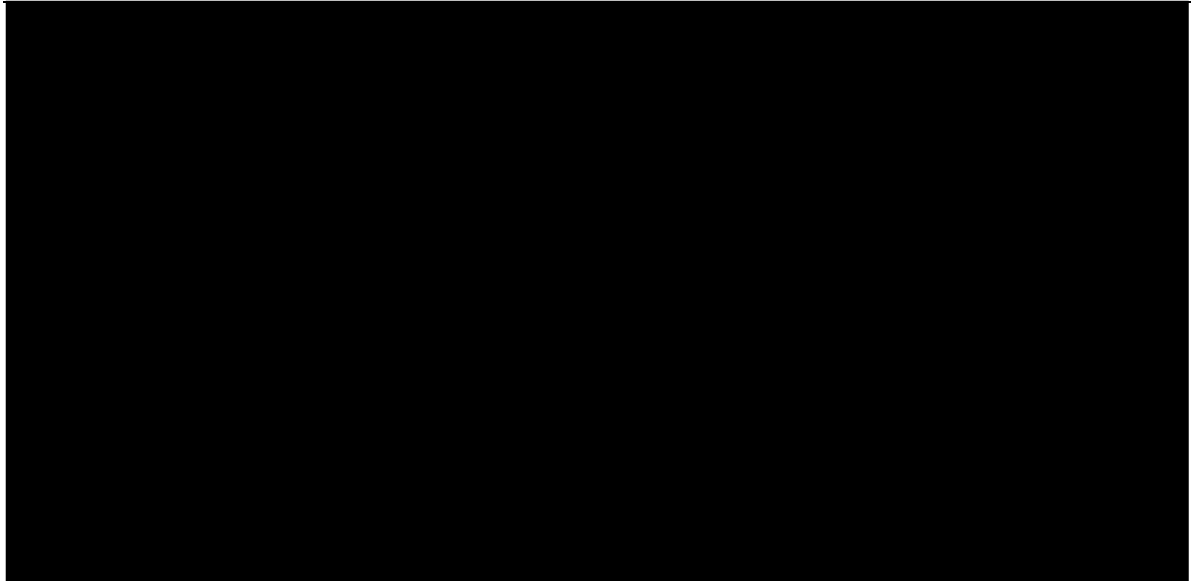
Obrázok 18: Prehľad parametrizácií KTE-X19 adjustovaného voči BLI v ukazovateli EFS



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

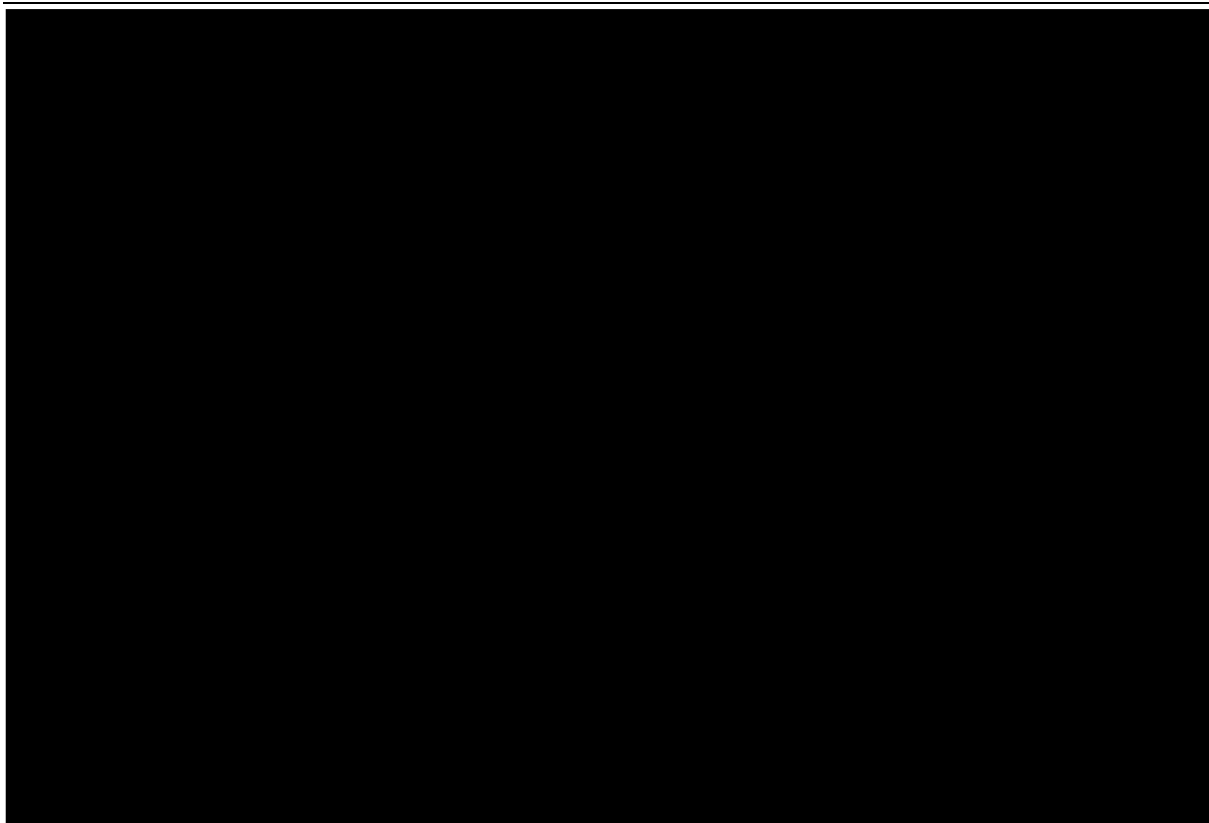
Obrázok 19: Prehľad parametrizácií BLI v ukazovateli EFS



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

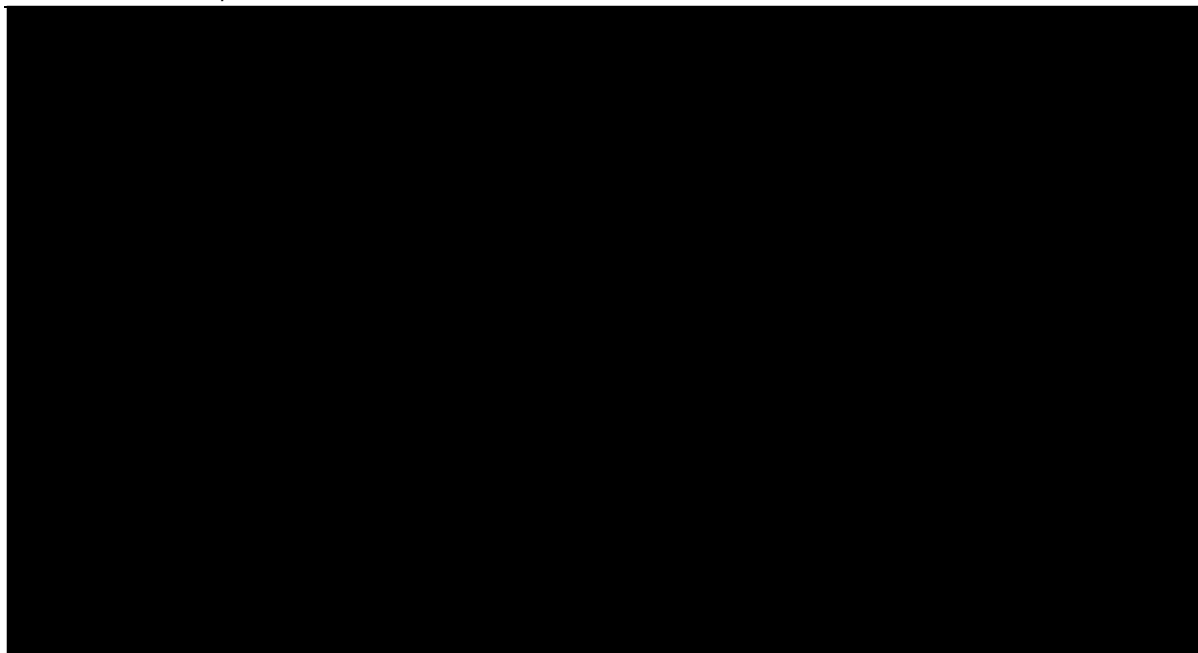
Obrázok 20: Prehľad parametrizácií KTE-X19 pre celkovú populáciu v ukazovateli EFS



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

Obrázok 21: Prehľad parametrizácií PON v ukazovateli EFS



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

### Vyliečenie (z angl. cure effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že časť pacientov sa vylieči. Tento podiel vyliečených pacientov modeluje podľa MCM. Pre parametrické modely DR modeluje, že všetci prežijú pacienti po 2 rokoch sú vyliečení pre KTE-X19. Podiel vyliečených pacientov pre EFS a OS podľa liečby a základného modelu uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). DR tiež uvádza možnosť modelovať, že sa pacienti vyliečia po uplynutí určitého času (prevažne 2 – 3 roky v modeli). Pacienti, ktorí sú vyliečení, majú riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality upravené o SMR = 4 (a teda 4x vyššie).

Tabuľka 23: Prehľad podielov vyliečených pacientov z MCM modelov podľa liečby a ukazovateľa

Liečba	Ukazovateľ	Exponential	Weibull	Lognormal	Loglogistic	Gompertz	Gamma	Gen. Gamma
KTE-X19 (naivné)	EFS							
	OS							
IO	EFS							
	OS							
SCh	EFS							
	OS							
BLI	EFS							
	OS							
PON	EFS							
	OS							

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

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

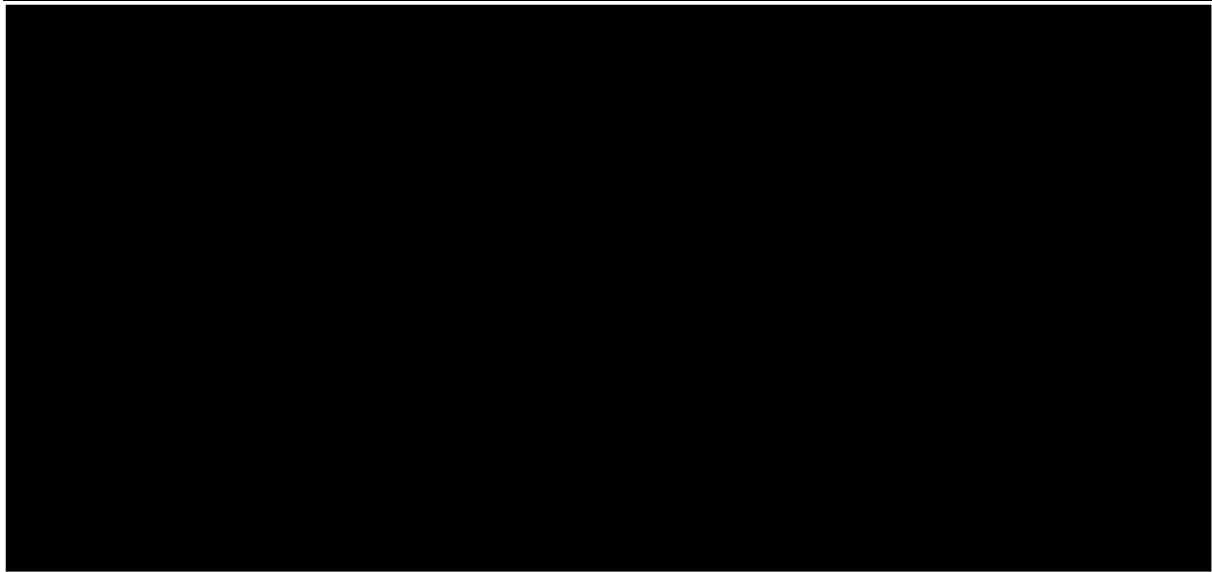
Nastavenie **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- **Neakceptujeme** modelovanie MCM pre komparátory, nakoľko podiel vyliečených pacientov pre rôzne liečby vykazuje vysokú nestabilitu. Použitie MCM modelov pre EFS PON a KTE-X19 nebolo potrebné, nakoľko modelovaný podiel vyliečených pacientov sa blížil k nule. Základný scenár a následne scenár, ktorý používal aj ERG v hodnotení NICE, nepoužíval MCM modelovanie. CADTH rovnako nepracoval s MCM modelmi [46].
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.

- **Neakceptujeme** predpoklad, že KTE-X19 je kuratívny v EFS ani potrebu modelovania kuratívneho efektu pre OS. Ponechávame modelovanie bez kuratívneho predpokladu, nakoľko efekt vyliečenia KTE-X19 je ešte stále neistý v kontexte EFS, kde sa ustaloenie v KM dátach nevyskytuje, aj v rámci OS, kde bolo dlhodobé ustaloenie pozorované len pri adjustovaných KM dátach a pri ich ustálení bolo sledovaných už len malý počet pacientov. Rovnako nie je isté, aký efekt na OS mal podiel pacientov s následnou allo-SCT. Zároveň máme za to, že v samotnej extrapolácii je už akýkoľvek kuratívny efekt pre OS (či už kvôli liečbe KTE-X19, alebo následnej allo-SCT) zohľadnený, nakoľko krivka pre KTE-X19 sa nepretína s extrapolovanou krivkou pre komparátor (*Obrázok 22*). V kontexte s výrazne klesajúcim EFS ostáva veľmi málo pacientov vo vyliečenom stave aj pri modelovaní pomocou MCM modelov. Neistotu v liečebnom efekte KTE-X19 uvádza aj rozhodnutie NICE [47, str. 6] a patrila medzi dôvody, prečo KTE-X19 nie je bežne hrađený, ale je hrađený z CDF<sup>17</sup>. V podaní CADTH bol kuratívny efekt tiež zotáznený. Toto nastavenie je konzervatívne a prináša pozitívne riziko (znižuje neistotu). Zmena parametrizácie v OS na bežnú lognormálnu parametrizáciu a vypnutie efektu vyliečenia pre EFS aj OS krivky v ramene KTE-X19 zvyšuje ICUR o 8,7-tisíc eur / QALY. Pri tejto zmene je však zarátaná aj zmena extrapolácie OS krivky KTE-X19 na bežnú lognormálnu parametrizáciu, čo podhodnocuje výsledný efekt zmeny na ICUR. Odstránenie liečivého efektu pri už zapnutom nastavení bežných lognormálnych parametrizácii pre OS a EFS v ramene KTE-X19 s liečivým efektom po dvoch rokoch zvyšuje ICUR o 38,6-tisíc eur / QALY.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil s nepoužitím predpokladu kuratívneho efektu pre KTE-X19. Argumenty DR a naše odpovede uvádzame nižšie:
    - DR argumentuje, že modelovanie kuratívneho efektu bolo akceptované v NICE. NICE však hodnotilo staršie dáta. Neistotu v liečebnom efekte KTE-X19 uvádza aj rozhodnutie NICE [47, str. 6] a patrila medzi dôvody, prečo KTE-X19 nie je bežne preplácaný, ale je preplácaný z CDF
    - DR argumentuje, že časť pacientov podstúpi allo-SCT, a teda s rovnakou logikou je potrebné aplikovať kuratívny efekt pre KTE-X19. Nakoľko liečba KTE-X19 nemá za cieľ premostovať k allo-SCT, očakávame efekt prípadnej allo-SCT výlučne v OS. Očakávame, že tento efekt je už zahrnutý v samotnej extrapolácii KTE-X19, nakoľko sa extrapolované OS nepretína v dlhodobom horizonte s odhadom prínosu IO.
    - DR poukazuje na klinický názor odborníka spomenutý v NICE konečnom hodnotení [47, str. 10], že relaps po jednom roku je zriedkavý. Komisia ďalej v texte zakončuje odsek týmto vyjadrením „Výbor dospel k záveru, že liečba brexukabtagén autoleucelom by mohla byť klinicky účinná, ale liečebný účinok liečby je neistý.“ Rovnako KM dáta pre KTE-X19 ukazujú veľké množstvo relapsov aj po 1. roku sledovania.
    - DR uvádza, že KM dáta sú spoľahlivé iba do 10 – 20 %. Akceptujeme, že koncové časti KM kriviek sú neisté. Krivka EFS však nevykazuje žiadne splošťovanie a ani MCM modely nemodelovali inú ako 0 % frakciu vyliečených pacientov.
- **Akceptujeme** efekt vyliečenia pre komparátory. Nastavili sme efekt vyliečenia po troch rokoch v súlade s hodnotením v NICE [45, str. 157]. Táto zmena nemá žiadny vplyv na základný scenár, nakoľko sa používajú MCM modely, ktoré toto nastavenie nevyužívajú. Zmena efektu vyliečenia je zarátaná spolu so zmenami extrapolácií vyššie. Prehľad výsledných extrapolácií uvádzame na obrázkoch nižšie.

<sup>17</sup> Cancer drug fund – fond pre hrađenje liekov na rakovinu vo Veľkej Británii

Obrázok 22: Porovnanie OS extrapolácií pre IO a KTE-X19 (nastavené pre 100 % pacientov liečených KTE-X19)



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

Obrázok 23: Výsledné parametrizácie pre KTE-X19 (nastavené pre 100 % pacientov liečených KTE-X19)

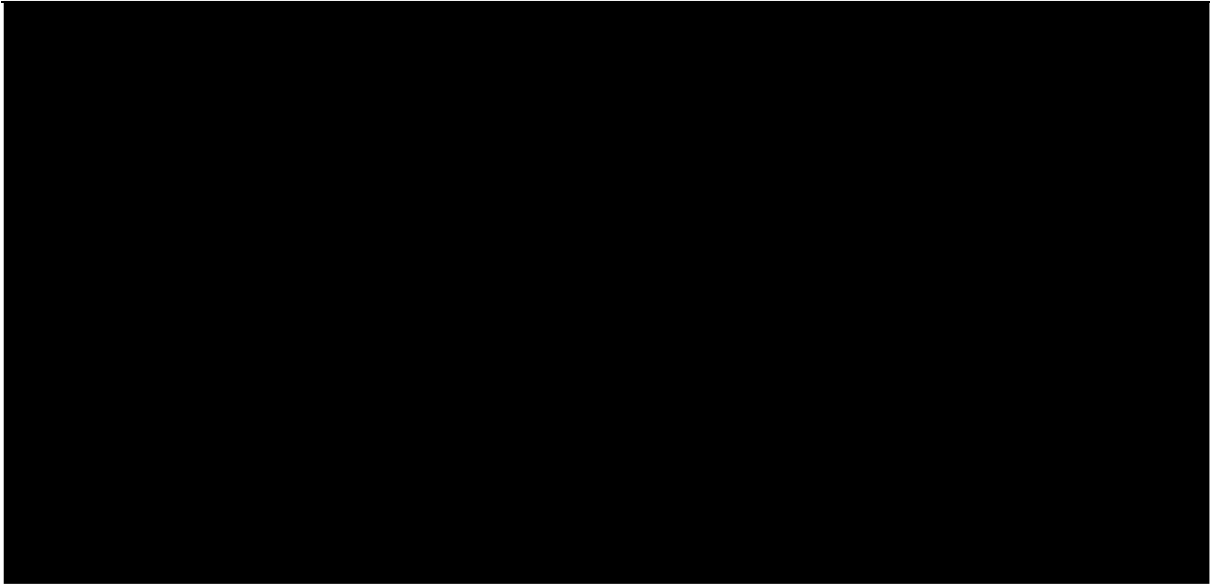


Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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



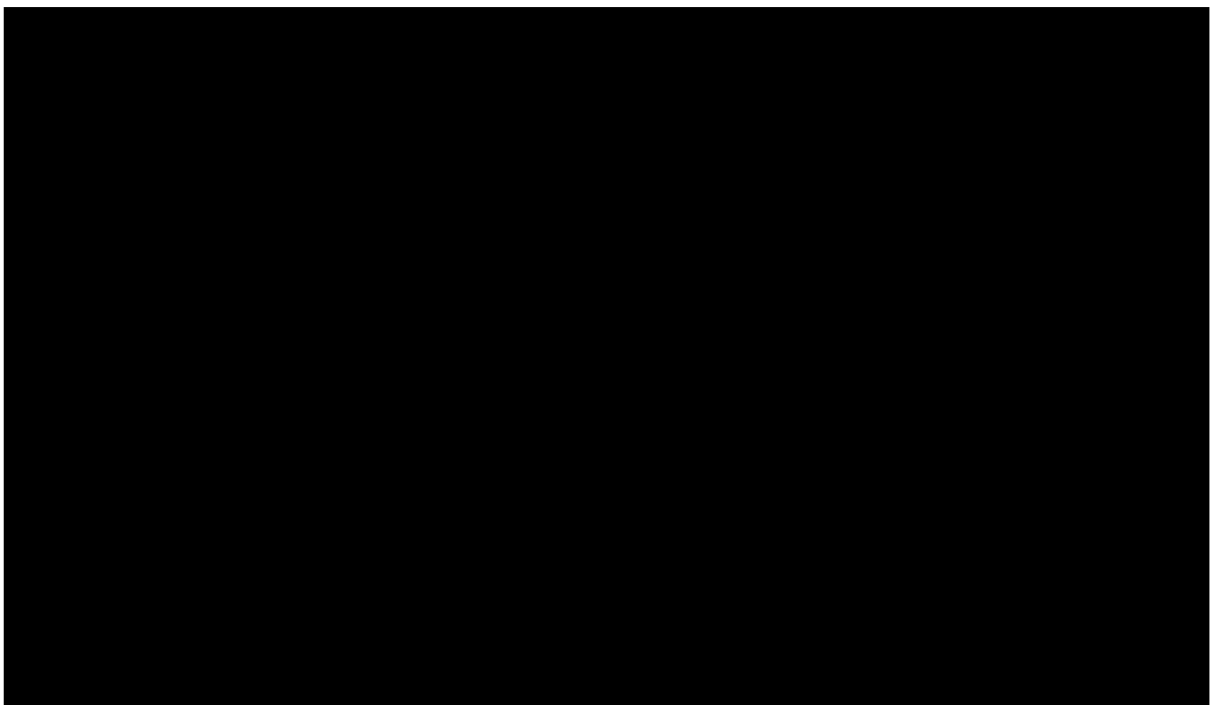
Obrázok 24: Výsledné parametrizácie pre KTE-X19 ( nastavené pre 78 % pacientov liečených KTE-X19 a 22 % pacientov liečených mixom komparátorov)



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov. Neuvádzame KM dáta, nakoľko krivky KTE-X19 sú už upravené mixom komparátorov.

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

Obrázok 25: Výsledné parametrizácie pre IO



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov. Podiel refraktérnych pacientov je určený podľa podielu pacientov v IO.

Neuvádzame KM dáta, nakoľko krivky IO sú už adjustované na KTE-X19.

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

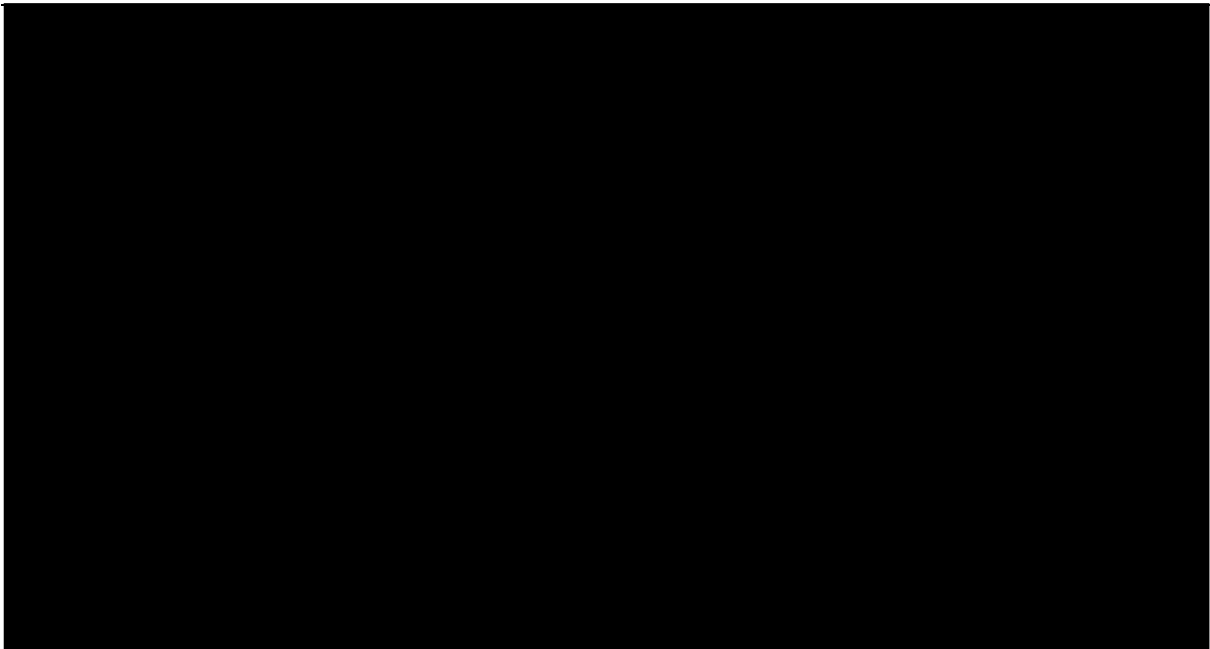
Obrázok 26: Výsledné parametrizácie pre SCh



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

Obrázok 27: Výsledné parametrizácie pre BLI



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

Obrázok 28: Výsledné parametrizácie pre PON



Poznámka: Dáta pre EFS začínajú v prvom dni veľkým skokom pacientov. Ide o pacientov, ktorí nikdy nedosiahli remisiu, čo je podiel refraktérnych pacientov.

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

## 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 24), v závislosti od stavu pacienta. Hodnoty pre EFS a PD sú prevzaté zo štúdie ZUMA-3. DR používa rovnaké hodnoty pre intervenciu a všetky komparátory. DR používa predpoklad, že časť pacientov je vyliečená (buď podiel z MCM modelovania, alebo všetci pacienti od istého času, vid. vyššie v časti 5.2.4) a táto časť pacientov vyliečených v EFS má zvýšenú kvalitu života. DR zarátava zníženie užitočnosti pred podaním liečby (pre KTE-X19, BLI a SCh), zníženie užitočnosti z dôvodu nežiaducich udalostí (Tabuľka 25, Tabuľka 26) a zníženie užitočnosti z dôvodu následnej allo-SCT. DR používa rôzne zdroje pre trvanie a veľkosť disutilít pre AE, ako napríklad štúdie, hodnoty odhadov a klinických názorov z NICE hodnotení a predpoklady podobnosti s inými AE. DR zároveň započítava zníženie kvality života na základe veku.

Tabuľka 24: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Stav/Liečba	Kvalita života/Zníženie kvality života	Jednorazový pokles	Trvanie (dní)	Zdroj
Kvalita života v stavoch				
EFS	0,82	x	x	ZUMA-3
Progredujúca choroba (PD)	0,75	x	x	
Vyliečený	0,86	x	x	
Zníženie kvality života kvôli hospitalizácii				
Pred infúziou KTE-X19	-0,04	-0,003	28	ZUMA-3
SCh	-0,42	-0,02	21	Sung 2003 [52]
BLI		-0,01	9	
Zníženie kvality života z dôvodu nežiaducich udalostí				
KTE-X19	x	-0,11	x	Vypočítané na podklade výskytu a trvania nežiaducich udalostí
IO	x	-0,28	x	
SCh	x	-0,16	x	
BLI	x	-0,15	x	
PON	x	-0,27	x	
Zníženie kvality života z dôvodu allo-SCT				
KTE-X19	-0,57	-0,10	x	Sung 2003 [52]
IO		-0,27	x	
SCh		-0,13	x	
BLI		-0,27	x	
PON		-0,27	x	

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

<sup>18</sup> Scottish Medicine Consortium

Tabuľka 25: Podiel pacientov s výskytom nežiaducich udalostí podľa liečob – hodnoty použité v modeli

AE	KTE-X19	IO	SCh	BLI	PON
CRS		-	0 %	3 %	-
Anémia		-	15 %	19 %	19 %
Neutropénia		-	24 %	28 %	22 %
Znížený počet krvných doštičiek		-	-	-	-
Trombocytopenia		-	16 %	18 %	19 %
Encefalopatia		-	-	-	-
Febrilná neutropénia		12 %	11 %	-	-
Hypotenzia		-	1 %	-	-
Leukopénia		-	4 %	7 %	-
Pyrexia		1 %	2 %	6 %	-
Znížený počet bielych krviniek		-	-	-	-
Infekcia súvisiaca s prístrojom		-	0 %	3 %	-
Hyperglykémia		-	-	-	-
Hypertenzia		-	-	-	9 %
Hypokalémia		-	-	-	-
Hypoxia		-	-	-	-
Pneumónia		5 %	-	-	-
Zlyhanie dýchania		1 %	2 %	-	-
Vyrážka		-	-	1 %	3 %
Hnačka		-	-	-	3 %
Septický šok		2 %	1 %	-	-
Sepsa		2 %	4 %	-	-
Neutropenická sepsa		2 %	2 %	-	-
Bolesť brucha		-	-	-	6 %
VOD (veno-occlusive disease – veno-okluzívna choroba)		12 %	1 %	-	-
Zvýšenie bilirubínu		-	1 %	-	-
Plesňová pneumónia		-	1 %	-	-
Subdurálny hematóm		-	1 %	-	-
Infekcia nešpecifikovaným patogénom		-	14 %	15 %	-
Bakteriálne infekcie		-	8 %	7 %	-
Vírusové infekcie		-	0 %	1 %	-
Plesňové infekcie		-	4 %	5 %	-
Zápcha		-	-	-	3 %

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

Tabuľka 26: Zníženie kvality života a trvanie nežiaducich udalostí.

AE	Zníženie kvality života	Trvanie (dni)
CRS	■	■
Anémia	■	■
Neutropénia	■	■
Znížený počet krvných doštičiek	■	■
Trombocytopenia	■	■
Encefalopatia	■	■
Febrilná neutropénia	■	■
Hypotenzia	■	■
Leukopénia	■	■
Pyrexia	■	■
Znížený počet bielych krviniek	■	■
Infekcia súvisiaca s prístrojom	■	■
Hyperglykémia	■	■
Hypertenzia	■	■
Hypokalémia	■	■
Hypoxia	■	■
Pneumónia	■	■
Zlyhanie dýchania	■	■
Vyrážka	■	■
Hnačka	■	■
Septický šok	■	■
Sepsa	■	■
Neutropenická sepsa	■	■
Boleť brucha	■	■
VOD	■	■
Zvýšenie bilirubínu	■	■
Plesňová pneumónia	■	■
Subdurálny hematóm	■	■
Infekcia nešpecifikovaným patogénom	■	■
Bakteriálne infekcie	■	■
Vírusové infekcie	■	■
Plesňové infekcie	■	■
Zápcha	■	■

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** hodnotu kvality života pre stav vyliečených pacientov. Pacienti s hodnotou kvality života 0,86 majú hodnotu veľmi blízku 0,87, čo je hodnota kvality života pre bežnú populáciu v počiatočnom veku 48 rokov. Očakávame, že samotné ochorenie zároveň s liečbou zanechávajú dlhodobý pokles na kvalite života pacienta aj po vyliečení z choroby samotnej. NICE committee sa stotožňuje s názorom, že pacienti po liečbe KTE-X19 budú mať nižšiu kvalitu života ako bežná populácia [47, str. 12]. V hodnotení NICE committee akceptovala spôsob odhadu tohto zníženia podľa ERG, ktorý uvažoval s 92 % hodnotou bežnej populácie (získanú ako podiel kvality života pacientov po infúzii a kvality života všeobecnej populácie). Spôsob, akým NICE modeluje kvalitu života po vyliečení, je identický s ponechaním rovnakej hodnoty kvality života pre vyliečených pacientov a pacientov po podaní KTE-X19. Nastavili sme teda kvalitu života po vyliečení na rovnakú ako v EFS stave. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 4,8 tisíc eur / QALY voči IO.

- DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil so zmenou. Argumenty DR a našu odpoveď uvádzame v časti 9.5.
- **Akceptujeme** podiel pacientov s AE pre KTE-X19. DR uvádza, že sa jedná o výskyt nežiaducich udalostí 3 a vyššieho stupňa u pacientov vo veku 26 rokov a viac.
- **Akceptujeme** trvanie CRS na 4 dni. Zatiaľ čo mediánové trvanie CRS bolo podľa ZUMA-3 8 dní, kvalita života počas CRS je 0, a teda akceptujeme, že tento čas môže zodpovedať klinickej realite, pri ktorej je znížená kvalita života na túto hodnotu. Rovnako sa do mediánu 8 dní počítajú aj pacienti bez vysokého štádia nežiadúcej udalosti.
- **Akceptujeme** kvalitu života v stave EFS a PD. Použitie rovnakej kvality života pre všetky intervencie je v súlade s hodnotením NIHO 21A pre liek Kymriah [24, str. 48].
- **Neakceptujeme** hodnoty zníženia kvality života kvôli hospitalizácii. Táto hodnota sa javí príliš nízka pre rameno KTE-X19 oproti BLI a SCh a môže nadhodnocovať hodnoty pre BLI a SCh. V priebehu hodnotenia sme uvažovali nad jednorazovým poklesom 0,039, ktorý bol použitý v hodnotení NICE [45, str. 532]. Po odpovedi DR na výzvu č. 3 sme však uznali argumentáciu DR pre použitie jednorazového poklesu rovnakého ako pre SCh a teda 0,02. Viac informácií je uvedených v časti 9.5. Táto zmena zvyšuje ICUR o 0,9-tisíc eur / QALY voči IO.
- **Akceptujeme** zníženie kvality života z dôvodu allo-SCT. Nastavenie dĺžky zníženia kvality života o 0,57 na celý rok sme v priebehu hodnotenia považovali za príliš dlho, nakoľko stav pacientov sa v priebehu liečby postupne môže zlepšovať. Po odpovedi DR na výzvu č. 3 sme však uznali argumentáciu DR. Viac informácií je uvedených v časti 9.5.
- **Neakceptujeme** zarátanie zníženia kvality života z dôvodu CRS pre KTE-X19. Vo vzorci v hárku „Aes disutility“ v bunke C89 sme našli chybu, kde sa disutilita násobila dvakrát. Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR zanedbateľne málo.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil so zmenou. Argumenty DR a našu odpoveď uvádzame v časti 9.5.
- **Akceptujeme** zníženie kvality života a trvanie zníženia kvôli ostatným nežiadúcim udalostiam.

## 5.2.6. Náklady

### Náklady súvisiace s podaním KTE-X19

Pred podaním KTE-X19 pacienti musia prejsť leukaferézou a lymfodeplečnou chemoterapiou. Časť pacientov bude pred lymfodeplečnou terapiou dostávať premostovacu terapiu. DR uvažuje, že všetkým pacientom bude podávaná lymfodeplečná chemoterapia v ústavnej starostlivosti, zatiaľ čo premostovacia chemoterapia bude podávaná ambulantne. Náklady lymfodeplečnej chemoterapie a leukaferézy sú zarátané pomocou DRG<sup>19</sup> kódu hospitalizácie a výkonu. Ako základnú sadzbu DR používa sadzbu Národného onkologického ústavu (NOÚ) pre rok 2023, pričom NOÚ označuje ako jediné centrum na Slovensku, ktoré bude schopné podávať liečbu KTE-X19. Náklady na premostovacu chemoterapiu vychádzajú z odhadnutých proporcií rôznych chemoterapeutických liečiv a ich úhrad v ZKL 08/2023 a uverejnených úhrad liekov z poisťovní nad rámec ZKL. Tieto náklady ešte boli zvýšené o koeficient pacientov, ktorí daný výkon absolvovali, ale vo výsledku nedostali infúziu KTE-X19.

Tabuľka 27: Náklady pred podaním KTE-X19

Výkon	Náklady (výsledné náklady)	Koeficient	Zdroj
Leukaferéza	3 579 € (4 617 €)	1,29	DRG, výkon 8r171.1 + DRG R63H
Lymfodeplečná chemoterapia	2 841 € (2 931 €)	1,03	DRG R63H
Premostovacia chemoterapia	401 € (502 €)	1,25	ZKL 08/2023 + lieky hradené nad rámec

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

<sup>19</sup> klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz (z angl. diagnosis related group)

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie v bodoch:

- **Akceptujeme** použité DRG kódy pre leukaferézu a lymfodeplečnú chemoterapiu.
- **Akceptujeme** použitie koeficientov pre zarátanie nákladov aj pre pacientov, ktorí prešli prípravnou fázou, ale KTE-X19 nedostanú (napr. z dôvodu smrti, zlepšenia stavu či zhoršenia stavu natolko, že nie je možné pacientom podať KTE-X19).
- **Akceptujeme** využitie základnej sadzby NOÚ (2 723 €), nakoľko neočakávame, že nemocnice a centrá schopné podať KTE-X19 budú mať nižšiu sadzbu a NOÚ má jednu z najvyšších sadzieb v DRG systéme.

## Náklady na liečbu

DR používa pre KTE-X19 navrhovanú úhradu v ústavnej starostlivosti 393 724,79 €. DR započítava náklady iba pacientom, ktorým bude podaná infúzia KTE-X19. DR zároveň zarátava náklady pred podaním KTE-X19 (diskutované v predchádzajúcej časti) a čas strávený v nemocnici po podaní KTE-X19. DR uvádza, že priemerný čas strávený v nemocnici je 14 dní (z toho 11 dní v bežnej hospitalizácii a 3 dni na jednotke intenzívnej starostlivosti). DR túto hospitalizáciu modeluje pomocou kódu DRG R63C, ktorý má priemernú ošetrovaciu dobu 14,3 dní. Vysvetlenia DRG kódov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 29).

Pre IO DR používa úhradu zo ZKL ku 08/2023. DR uvažuje, že IO bude podávaný ambulantne maximálny možný počet 6 cyklov. Prvý cyklus uvažuje, že trvá 21 dní a podanie IO je rozdelené na 3 razy: najprv v dávke 0,8 mg/m<sup>2</sup> (potrebné 2 balenia), a potom 2-krát v dávke 0,5 mg/m<sup>2</sup> (potrebné jedno balenie). DR ďalej uvažuje s 28 dňovými cyklami s rovnakým počtom balení ako v prvom cykle. DR uvažuje, že IO sa bude podávať ambulantne intravenóznym podaním. Dávkovanie a úhrady za cykly uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 28).

Pre SCh DR zarátava náklady ako 28 dňovú ústavnú starostlivosť (hospitalizácia) pomocou kódu DRG R63H. DR uvažuje, že všetci pacienti absolvujú maximálny možný počet cyklov (4).

Pre BLI DR udáva úhradu zo ZKL ku 01/2023. BLI je podávaný v priemere 1,5 cyklu v súlade s podaním Kymriah. DR zarátava náklady na administráciu na prvý cyklus ako 28 dní v ústavnej starostlivosti. Pre 2. a vyšší cyklus DR zarátava navyše náklady na intravenózne podanie v ambulancii a náklady na medicínsku pumpu na deň. BLI sa podáva počas cyklu kontinuálne každý deň. Rozdelenie pacientov a náklady na dávkovanie BLI uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 31, Tabuľka 32).

PON je podávaný perorálne. Pre PON DR zarátava prepočítanú úhradu za 30 kusové balenie 45 mg sily na jeden týždeň. DR neuvažuje s ústavnou starostlivosťou počas liečby PON. DR používa trvanie liečby PON 90 dní.

DR zarátava náklady na intravenózne podanie z troch úkonov (Tabuľka 30). Úkon 3294 zarátava dvakrát.

Tabuľka 28: Náklady na liečbu IO

Cyklus (Trvanie)	Odporúčaná dávka	Liekovky	Úhrada za podanie	Úhrada za cyklus
Cyklus 1 (21 dní)	0,8 mg/m <sup>2</sup>	2	20 609,10 €	41 218,20 € + 119,19 € (Úhrada + Administrácia)
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	1	10 304,55 €	
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	1	10 304,55 €	
Cyklus 2 a viac (28 dní)	0,5 mg/m <sup>2</sup> alebo 0,8 mg/m <sup>2</sup>	2	20 609,10 €	41 218,20 € + 119,19 € (Úhrada + Administrácia)
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	1	10 304,55 €	
	0,5 mg/m <sup>2</sup>	1	10 304,24 €	

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



Tabuľka 29: DRG kódy a ich popisy

DRG kód	Popis
R63H	Iná akútna leukémia so stredne komplexnou chemoterapiou, bez dialýzy, bez sepsy, bez agranulocytózy, bez implantácie portu, bez veľmi ťažkých CC
R63C	Iná akútna leukémia s intenzívnou chemoterapiou, s dialýzou alebo sepsou alebo s agranulocytózou alebo implantáciou portu, vek > 5 rokov, bez veľmi ťažkých CC
výkon A04B	Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, okrem pri plazmocytóme alebo s Graft-versus-host-chorobou III a IV stupňa, s in vitro prípravou
R63B	Iná akútna leukémia s intenzívnou chemoterapiou, s dialýzou alebo sepsou alebo s agranulocytózou alebo implantáciou portu, vek < 6 rokov alebo s veľmi ťažkými CC
Z64B	Iné faktory, ktoré ovplyvňujú zdravotný stav a následná starostlivosť po ukončenej liečbe bez komplexnej rádiodiagnostiky

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

Tabuľka 30: Náklady a úkony pri ambulantnom intravenóznom podaní

Kód	Výkon	Úhrada
3288	Vyšetrenie pacienta s onkologickým ochorením pred druhou a ďalšou cytostatickou kúrou so zhodnotením toxicity a s dokumentáciou	14,21 €
272	Intravenózna infúzia v trvaní viac ako 30 minút vrátane výmeny infúzných fliaš.	7,18 €
3294 (2x)	Riedenie cytostatík pred aplikáciou, za každú ampulku cytostatika vrátane skladovania, evidencie a likvidácie odpadu.	9,17 €
<b>Spolu:</b>		<b>39,73 €</b>

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

Tabuľka 31: Rozdelenie pacientov a náklady pre BLI

Cyklus	Podiel pacientov na liečbe	Zdroj	Náklady na BLI	Náklady na administráciu
Cyklus 1 (deň 1 – 7)	96 %	Von Stackelberg et al. 2016 [53]	42 808,32 €	18 074,70 €
Cyklus 1 (deň 8 – 28)				
Cyklus 2 (deň 1 – 28)	31 %		49 943,04 €	278,11 €
Cyklus 3 (deň 1 – 28)	10 %		49 943,04 €	278,11 € €
Cyklus 4 (deň 1 – 28)	4 %		49 943,04 €	278,11 € €
Cyklus 5 (deň 1 – 28)	4 %		49 943,04 €	278,11 € €
<b>Spolu:</b>			<b>65 568,08 €</b>	<b>17 488,01 €</b>

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

Tabuľka 32: Náklady a dávkovanie BLI

Deň	Počet dní	Dávka na deň (µg)	Počet liekoviek	Celková úhrada
Cyklus 1 (deň 1 – 7)	7	9	2	4 756,48 €
Cyklus 1 (deň 8 – 28)	21	28	16	38 051,48 €
Cyklus 2+ (deň 1 – 28)	28	28	21	49 943,04 €

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

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** spôsob započítania nákladov za KTE-X19. V modeli sú zarátané náklady za balenie KTE-X19 len u pacientov, ktorým bola infúzia KTE-X19 úspešne podaná. K úhrade lieku z VZP podľa DR nemá dôjsť, pokiaľ je liek pacientovi opakovane podaný alebo ak po výrobe liek pacientovi nie je podaný. Tieto podmienky je potrebné explicitne dohodnúť v zmluve o podmienkach úhrady lieku, keďže boli súčasťou NIHO hodnotenia. V štúdiu ZUMA-3 bola dvom pacientom podaná liečba KTE-X19 opätovne.
- **Neakceptujeme** náklady na čas strávený v nemocnici pri podaní KTE-X19. Zatiaľ čo akceptujeme, že kód DRG R63C pokryje pravdepodobne náklady na celý čas hospitalizácie, DR nezaráta náklady pri intenzívnej starostlivosti pri ťažkých nežiaducich udalostiach. Pre takýchto pacientov by sa pravdepodobne využíval kód R63B vo výške 19 888,78 eur. Tento kód zarátavame pre 29 % pacientov s CRS stupňa 3 a viac, pre zvyšných pacientov kód R63C (výsledný náklad 13 298,08 eur). Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR o 1,1-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil so zmenou. Argumenty DR a našu odpoveď uvádzame v časti 9.5.
- **Akceptujeme** možnosť ambulantného podávania IO.
- **Neakceptujeme** dávkovanie IO od druhého cyklu. Pre časť pacientov po dobrej odpovedi na liečbu je možné už od druhého cyklu znížiť dávku na 0,5 mg/m<sup>2</sup>, čo znižuje potrebný počet liekoviek. Odhadujeme, že 35 % pacientov počas cyklu bude môcť mať zníženú dávku a v druhom cykle meníme počet na 1,65 liekoviek podľa počtu pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne kvôli remisii v štúdiu INO-VATE [54]. Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR o 4,1-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil so zmenou a uvádza, že zmena nie je podložená dátami. Zníženie odhadujeme podľa počtu pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu kvôli remisii zo štúdie INO-VATE [36] a odpoveď DR neakceptujeme.
- **Neakceptujeme** dĺžku podávania IO. Veľmi málo pacientov bude dostávať liečbu IO v maximálnej dĺžke a pacienti nemusia ukončiť liečbu len po progresii. DR tiež modeluje zotrvanie na liečbe výhradne podľa EFS. Počas hodnotenia sme preferovali mediánový počet cyklov, rovnako ako je použitý aj v následnej liečbe, a to 3 cykly v súlade s postupom reanalýzy v CADTH [46, str. 112]. Po odpovedi DR na výzvu č. 3 akceptujeme argumenty DR a použili sme prepočet mediánovej hodnoty na priemernú hodnotu 3,25 cyklov. Zmena tohto nastavenia zvyšuje ICUR o 8,1-tisíc eur / QALY voči IO.
  - Pre aplikáciu priemernej hodnoty zotrvania sme pre zjednodušenie modelovania a počtu zmien aplikovali celkovú hodnotu nákladov za liečivo a administráciu IO iba v prvý cyklus. Túto hodnotu sme získali prepočítanú z hárku „Subsequent Tx“. Nakoľko pacienti nezotrvávajú na liečbe dlhšie ako rok, efekt diskontácie nie je aplikovaný a postupy modelovania sú zameniteľné.
- **Akceptujeme** modelovanie nákladov pre SCH cez DRG kód R63H a ústavnú starostlivosť.
- **Neakceptujeme** počítania maximálneho počtu cyklov pre zotrvanie pacientov na SCH s použitím EFS ako zotrvanie na liečbe. Počas hodnotenia sme v súlade s postupom reanalýzy v CADTH [46, str. 112] preferovali použiť mediánový počet cyklov (t.j. 1 cyklus). Po odpovedi DR na výzvu č. 3 akceptujeme argumenty DR a použili sme prepočet na priemernú hodnotu 1,75 cyklov. Zmena tohto nastavenia znižuje ICUR o 1,9-tisíc eur / QALY voči IO.
  - Nakoľko model používa presné hodnoty cyklov, túto zmenu sme zapracovali započítaním 1,75 nákladov na hospitalizáciu v prvý cyklus.
- **Neakceptujeme** rozdelenie pacientov v cykloch pre BLI. Za základný scenár považujeme zdroj Stackelberg, 2016, nakoľko nastavenie v modeli nie je popísané v predchádzajúcom FER, ani v technickej správe z odpovede na výzvu č. 2, ani nie je popísaná jeho zmena. Zmena tohto nastavenia na zdroj Stackelberg, 2016 je v modeli je potrebná, aby vychádzali rovnaké výsledky ako aktualizovaný základný scenár od DR, a preto ho považujeme za základný scenár. DR v odpovedi na výzvu č. 3 preferoval použitie nového zdroja Rambaldi, 2020 s vyšším počtom cyklov (4,4 cykly). DR argumentuje, že tento zdroj zohľadňuje fakt, že nie každý pacient bude vhodný na allo-SCT. Nakoľko považujeme liečbu BLI ako

premostováciu liečbu k allo-SCT, nevieme presne určiť, ktorý zdroj lepšie odzrkadľuje počet cyklov na BLI v Slovenskom kontexte. V štúdií od Stackelberg, 2016 pokračovalo 48 % pacientov na allo-SCT, zatiaľ čo v štúdií Rambaldi, 2020 pokračovalo 9 %. V modeli je pre BLI použitá hodnota 24 %, ktorá je medzi hodnotami uvedenými v oboch zdrojoch. Kvôli neistote preferujeme použiť spriemerované náklady na BLI z oboch zdrojov. Pre zjednodušenie zapracovania meníme spôsob, akým sa počítajú náklady pre BLI v hárku „PF-BLIN“ a „PF-KTE-X19“, aby sa započítavali celkové náklady za BLI v prvý cyklus. Táto zmena znižuje ICUR o 1,9-tisíc eur / QALY.

- **Neakceptujeme** počítanie nákladov pre BLI v hárkoch „PF-BLIN“ a „PF-KTE-X19“. Spôsob, akým DR započítava tieto náklady v modeli, pridáva jeden cyklus navyše. Považujeme tento prepočet za chybu a meníme ho, aby sa započítavalo iba 6 cyklov BLI miesto 7 v modeli. Zmena znižuje ICUR o 1,2-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil so zmenou. Argumenty DR a našu odpoveď uvádzame v časti 9.5.
  - Po zapracovaní predchádzajúcej zmeny je táto zmena zbytočná a v modeli sa neaplikuje.
- **Akceptujeme** predpoklad, že prvá dávka BLI bude podávaná v ústavnej starostlivosti a zvyšok ambulantne.
- **Neakceptujeme** počítanie nákladov pre BLI v 1. cykle. Na koľko ide o ústavnú starostlivosť, ZKL sa na úhradu za BLI nevzťahuje. DRG kódy výkonov v sebe obsahujú náklady aj na spotrebované lieky. Okrem bežných liekov sa v rámci DRG započítavajú pripočítateľné položky. BLI funguje ako pripočítateľná položka (PP). Na prvý cyklus, ktorý uvažujeme, že bude podávaný v ústavnej starostlivosti ponechávame náklady na administráciu a náklady za BLI počítame ako 50 842,40 €, nakoľko uvažujeme nad celkovou dávkou BLI počas hospitalizácie 651 µg (kód PP: L0133AP). Zmena tohto nastavenia znižuje ICUR o 0,1-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 nesúhlasil so zmenou. Argumenty DR a našu odpoveď uvádzame v časti 9.5.
- **Neakceptujeme** náklady za pumpu. Všetky náklady spojené s ambulantným podaním intravenózneho liečiva považujeme za pokryté výkonmi zahrnutými DR v nákladoch na administráciu. Napriek tomu, že sa v modeli uvádza, že úhrada sa nevyužíva, zmena nastavenia znižuje ICUR o 0,1-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.
- **Akceptujeme** modelovanie nákladov pre PON aj dĺžku trvania liečby. Táto dĺžka je v súlade s hodnotou použitou v CADTH [46, str. 142], pričom klinický odborníci ju považovali za strednú hodnotu doby liečby.
- **Akceptujeme** vypočítanie nákladov na intravenózne podanie liekov. DR započítava úkon riedenia cytostatík 2-krát, čo nezodpovedá každému podaniu lieku, pri ktorom sa administrácia zarátava. Nakoľko by ale zmena na 1-krát nezodpovedala podaniam s viacerými liekmi, pre zjednodušenie ponechávame toto nastavenie.

## Náklady na následnú liečbu

DR uvažuje ako možnosti následnej liečby kombináciu IO + PON, monoterapiu IO, cyklofosamid + dexametazón a BLI. Na následnej liečbe pokračuje 37 % pacientov. Náklady na IO, PON a BLI sa počítajú rovnakým spôsobom ako v časti vyššie. Pre IO DR používa mediánový počet cyklov na liečbe (3 cykly). Náklady pre cyklofosamid a dexametazón DR počíta pri ambulantnom podaní vo výške 80,33 €. Nakoľko ide o lieky s perorálnym užitím, náklady na administráciu nezapočítava. Podiel následnej liečby podľa populácie a predchádzajúcej liečby uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 33).

DR tiež započítava náklady na alogénnu transplantáciu (allo-SCT). Náklady modeluje pomocou DRG kódu výkonu A04B vo výške 75 562,43 €. Podiely pacientov, ktorí pokračujú na allo-SCT, uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 34).

Tabuľka 33: Podiel následnej liečby podľa populácie a predchádzajúcej liečby

Liečba	KTE-X19			BLI		IO	PON	Sch	
	Populácia	Ph+/Ph-	Ph+	Ph-	Ph+/Ph-				Ph-
IO, PON		10%	13 %	0 %	13%	0 %	0%	0 %	10%
IO		8%	10 %	11 %	10%	15 %	0%	15 %	8%
Cyklofosamid +dexametazón		12%	15 %	16 %	15%	22 %	22%	22 %	12%
BLI		8%	0 %	11 %	0%	0 %	15%	0 %	8%

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

Tabuľka 34: Podiel pacientov pokračujúcich na allo-SCT

Liečba	allo-SCT
KTE-X19	26 %
BLI	36 %
SCh	43 %
IO	48 %
PON	47 %

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** v použítom nastavení sme neidentifikovali podstatné nedostatky.

### Náklady na nežiaduce účinky

DR započítava náklady iba pre CRS a encefalopatiu. DR udáva náklady aj pre akútne zlyhanie obličiek, avšak v žiadnej liečbe nie je podiel pacientov s týmto AE viac ako 0 %. DR počas CRS a encefalopatie započítava náklady na tocilizumab a metylprednizolón (ako kortikosteroid). DR uvažuje dávku tocilizumabu na 1 911 mg a metylprednizolónu na 478 mg (pre tocilizumab ide o 3 podania pri dávke 8 mg/kg a pre metylprednizolón 1 mg/kg dvakrát denne počas troch dní). DR zarátava náklady zo ZKL a teda 2 568 eur a 21,29 eur pre tocilizumab, resp. metylprednizolón. Tabuľku výsledných nákladov uvádzame nižšie (Tabuľka 35).

Tabuľka 35: Náklady na AE

Liečba	náklady na AE
KTE-X19	3 073,41 €
BLI	77,58 €

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** modelovanie nákladov na encefalopatiu. Väčšina nákladov na AE je už zarátaná pri započítaní nákladov na ústavnú starostlivosť. Nakoľko pri encefalopatii vznikajú náklady navyše len pri pridruženom CRS, nepovažujeme modelovanie encefalopatie za podstatné. Zmena tohto nastavenia znižuje ICUR o 0,1-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.
- **Neakceptujeme** modelovanie nákladov na CRS. Ako bolo spomenuté vyššie, náklady za lieky pri ústavnej starostlivosti nepochádzajú zo ZKL, ale sú započítané do DRG kódu alebo ako PP. Zmenili sme náklady na tocilizumab ako PP vo výške 2 229,23 eur (výsledná dávka zodpovedajúca trom podaniam tocilizumabu v dávke 8 mg/kg, kód PP: L0414AM). Rovnako **neakceptujeme** použitie podielu pacientov s CRS z tabuliek AE, nakoľko pacienti s nákladmi na CRS nie sú len pacienti so štádiom 3 a viac. Až 90 % pacientov bude mať CRS nejakého stupňa a 80 % pacientov dostalo dávku tocilizumabu [45, str. 120]. Zmena nákladov za CRS zvyšuje ICUR o 0,5-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.
- **Neakceptujeme** nezapočítanie nákladov na pacientov s B-bunkovou apláziou, nakoľko aj toto je nežiaduca udalosť spojená s CAR-T terapiou a môže mať významný dopad. V modeli sme zarátali náklady na IVIG v dávke 400 mg/kg každé 4 týždne v trvaní 11,4 mesiaca pre 7 % pacientov. Výsledné náklady za B-bunkovú apláziu sú 1 837,29 eur. Zmena zvyšuje ICUR o 0,9-tisíc eur / QALY voči IO.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.

### Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu ani pri nákladoch, ani pri prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, nakoľko týždňový cyklus je dostatočne krátky, aby korekcia na polovicu cyklu nebola potrebná.

### Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. DR v modeli započítava navyše náklady na monitorovanie ochorenia a náklady na koniec života. Náklady na koniec života DR preberá podľa DRG kódu Z64B vo výške 1 157,52 eur. Pre terminálnu starostlivosť DR používa základnú sadzbu 2 400 eur.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Tabuľka 36: Náklady na monitorovanie

Zdrav. Starostlivosť	Kódy výkonov	Jednotkové ceny za položky	Spolu jednotkové náklady
Návšteva v ambulancii hematológa/onkológa	63	6,49 €	6,49 €
Krvný obraz	3784, 3592	0,75 € + 0,35 €	1,10 €
Koagulačný panel	3841, 3842, 3852, 3843, 3849, 3846	0,55 € + 0,57 € + 0,93 € + 0,54 € + 3,02 € + 0,86 €	6,47 €
Biochémia	3635, 3636, 3638, 3678, 3670, 3681, 3641, 3674, 3675, 3676, 3706, 3704, 3707, 3705, 3672, 3673, 3652, 3653, 3699, 3690, 3654	0,59 € + 0,37 € + 0,35 € + 0,35 € + 0,24 € + 0,29 € + 0,31 € + 0,23 € + 0,31 € + 0,28 € + 0,31 € + 0,31 € + 0,31 € + 0,23 € + 0,23 € + 0,36 € + 0,36 € + 0,60 € + 0,35 € + 0,35 €	7,04 €
Mozgovomiechový mok (CSF, Cerebrospinal fluid)	305, 407, 3619, 4021, 4026, 4160, 4956, 3706, 3704, 3681, 4530	9,95 € + 3,38 € + 0,56 € + 1,47 € + 1,41 € + 2,33 € + 16,80 € + 0,31 € + 0,31 € + 0,29 € + 1,41 €	38,22 €
Vyšetrenie B a T buniek	4241, 4246, 4630, 4631, 4646, 4648	1,09 € + 1,19 € + 2,37 € + 2,37 € + 5,96 € + 6,28 €	19,26 €
Elektrokardiogram (EKG)	5702	4,57 €	4,57 €
Aspirácia kostnej drene	311, 407, 4902, 4918, 4919a, 4928	11,40 € + 3,38 € + 17,98 € + 16,37 € + 42,48 € + 30,98 €	122,59 €
Biopsia kostnej drene	312, 407, 4902, 4918, 4919a, 4928	15,10 € + 3,38 € + 17,98 € + 16,37 € + 42,48 € + 30,98 €	126,29 €
Echokardiogram	5744, 5745, 5746, 5754	11,40 € + 9,76 € + 12,23 € + 2,42 €	35,81 €
Hepatálne testy	3672, 3673, 3691, 3692, 3699, 3690	0,23 € + 0,23 € + 0,35 € + 0,35 € + 0,60 € + 0,35 €	2,11 €
PET <sup>20</sup> /CT scan	5480	1 343,58 €	1 343,58 €

Zdroj: [1]

Tabuľka 37: Frekvencia vyšetrení pri monitoringu pacienta pre komparátorov v stave EFS

Zdrav. Starostlivosť	Ročná frekvencia v 1. roku	Ročná frekvencia v 2. roku	Ročná frekvencia v 3. a ďalšom roku
Návšteva v ambulancii hematológa/onkológa	12	4	2
Krvný obraz	12	4	2
Mozgovomiechový mok	1		
Aspirácia kostnej drene	1		
Echokardiogram	1		
Hepatálne testy	6		
<b>Vážený priemer nákladov na cyklus (týždeň)</b>	<b>5,76 €</b>	<b>0,58 €</b>	<b>0,29 €</b>

Zdroj: [1]

<sup>20</sup> Pozitronová emisná tomografia

Tabuľka 38: Frekvencia vyšetrení pri monitoringu pacienta pre KTE-X19 v stave EFS

Zdrav. Starostlivosť	Ročná frekvencia v 1. roku	Ročná frekvencia v 2. roku	Ročná frekvencia v 3. až 5. roku	Ročná frekvencia v 6. a ďalšom roku
Návšteva v ambulancii hematológa/onkológa	12	4	2	2
Krvný obraz	16	4	2	
Koagulačný panel	3			
Biochémia	16	4	2	
Mozgovomiechový mok	1			
Vyšetrenie B a T buniek	8	2	2	
Elektrokardiogram (EKG)	1			
Aspirácia kostnej drene	3			
Biopsia kostnej drene	3			
<b>Vážený priemer nákladov na cyklus (týždeň)</b>	<b>22,44 €</b>	<b>1,86 €</b>	<b>1,30 €</b>	<b>0,25 €</b>

Zdroj: [1]

Tabuľka 39: Frekvencia vyšetrení pri monitoringu pacienta v stave PD

Zdrav. Starostlivosť	Ročná frekvencia v 1. roku
Návšteva v ambulancii hematológa/onkológa	12
Krvný obraz	12
Mozgovomiechový mok	3
Aspirácia kostnej drene	3
Echokardiogram	1
Hepatálne testy	6
<b>Vážený priemer nákladov na cyklus (týždeň)</b>	<b>11,92 €</b>

Zdroj: [1]

## Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR pri injekčných liekoch nezarátava zdieľanie liekoviek. Pre lieky s perorálnym použitím nezarátava žiadny odpad.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- **Akceptujeme** nastavenie pre BLI, IO a Sch, nakoľko ide o injekcie. Rovnako **akceptujeme**, že model nepočíta so zdieľaním liekoviek.
- **Neakceptujeme** nastavenie pre PON, nakoľko ide o liek s perorálnym užitím. Štandardne aplikujeme zahrnutie odpadu za lieky s perorálnym podaním vo forme pripočítania nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia, čím zohľadňujeme, že pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu) ostáva v priemere polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už z VZP bola uhradená. Pridanie tohto nastavenia znížilo ICUR o 1,1-tisíc eur / QALY voči PON.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.

## 5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

### Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero podpopulácií a komparátorov. Model nemá možnosť zobrazovať výsledky voči každému komparátoru naraz, je potrebné meniť zvolené populácie cez „drop-down“ menu, ktoré spúšťajú makro na zviditeľnenie a zakrytie rôznych buniek. Toto makro spomaľuje výber niektorých nastavení a sťažuje prekontrolovanie výsledkov pre všetky komparátory naraz. Toto makro tiež mení iné nastavenia v modeli, čo navyše sťažuje kontrolu modelu. Modelu trvá aj niekoľko sekúnd, kým sa uloží a vypne. Model obsahuje viacero IFERROR a CHOOSE funkcií, do ktorých môže vstupovať vyššie číslo, ako je ich výber, a nie je vždy isté, či vybrané nastavenia sú skutočne zohľadnené v modeli. Nastavenia modelu nie vždy zodpovedajú farmako-ekonomickému rozboru. DR dodal aktualizovaný model ako odpoveď na výzvu na opravu z 11.7.2023. V tomto

aktualizovanom modeli vychádzajú rozdielne výsledky od tých uvedených v aktualizovanej časti farmako-ekonomického rozboru. DR tiež aktualizoval časti modelu, ktoré neboli požadované vo výzve a nie všetky boli spomenuté v aktualizovanom farmako-ekonomickom rozbere (ako napríklad nastavenie SMR na 1, zmena dávkovania BLI a potenciálne ďalšie). To vnáša určitú mieru neistoty do výsledkov. Pre uľahčenie porovnania voči všetkým komparátorom a umožnenie vykonať iba jednu zmenu (bez ďalších zmien v modeli po spustení makier výberu modelu) sme do modelu pridali makro. Technické informácie k fungovaniu tohto makra uvádzame nižšie.

**Technická poznámka:**

Makro pripravené NIHO vytvára 4 tabuľky, ktoré sú prekopírované z hárkov začínajúcich "PF-" pre KTE-X19 a relevantné komparátory. Makro kopíruje nediskontované roky života (bunka AK23), diskontované QALY (bunky AT23:AV23) a diskontované náklady (bunky Y23:AG23). Z týchto tabuliek sa potom sčítavajú celkové náklady a prínosy, ich rozdiel medzi KTE-X19 a komparátorom a výsledný ICUR. Výsledky pre KTE-X19 sú kopírované pre nastavenia voči každému komparátoru samostatne. Makro má na výber medzi adjustovaným a neadjustovaným porovnaním (bunka K4) a výber populácie voči ktorej sa porovnáva BLI (Ph-, alebo celková, bunka K3). Tieto nastavenia sa menia prepísaním relevantnej hodnoty v hárku „Controls“. V bunke H34 sa nastavuje výber populácie (mení sa iba pre BLI, pre IO a Sch je vždy nastavená celková populácia a pre PON Ph+ populácia). V bunke H107 sa vyberá, či ide o adjustované, alebo naivné porovnanie (pre PON a IO je vždy vybrané naivné porovnanie). V bunke H111 sa mení práve vybraný komparátor (pri adjustovanom porovnaní sa menia výsledky pre KTE-X19 podľa tohto výberu).

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

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný farmako-ekonomický model predložený DR v rámci žiadosti o kategorizáciu bez akýchkoľvek zmien. Výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie. KTE-X19 je v základnom scenári nákladovo efektívny a dosahuje ICUR ■■■-tisíc eur / QALY voči IO, ■■■-tisíc eur / QALY voči SCh, ■■■-tisíc eur / QALY voči BLI a ■■■-tisíc eur / QALY voči PON. Prahová hodnota je 181-tisíc eur / QALY.

Tabuľka 40: Výsledky základného scenára predloženého DR voči IO

Výsledky	KTE-X19	Inotuzumab
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
<b>QALY</b>		
pred progresiou	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■
zníženie kvôli NÚ	■■■	■■■
<b>spolu</b>	■■■	■■■
<b>Náklady</b>		
EFS lieky	■■■	■■■
EFS podanie liekov	■■■	■■■
NÚ	■■■	■■■
ASCT	■■■	■■■
EFS monitoring	■■■	■■■
PD lieky	■■■	■■■
PD podanie liekov	■■■	■■■
PD monitoring	■■■	■■■
Koniec života	■■■	■■■
<b>spolu</b>	■■■	■■■
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY	■■■	■■■
Inkrementálne náklady	■■■	■■■
<b>ICUR</b>		
Prahová hodnota - násobok		10
Prahová hodnota - v eur		181 086,42 €

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



Tabuľka 41: Výsledky základného scenára predloženého DR voči SCH

Výsledky	KTE-X19	Záchranná chemoterapia
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		
Prahová hodnota – násobok		10
Prahová hodnota - v eur		181 086,42 €

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

Tabuľka 42: Výsledky základného scenára predloženého DR voči BLI (Ph- populácia)

Výsledky	KTE-X19	Blinatumomab
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		
Prahová hodnota – násobok		10
Prahová hodnota - v eur		181 086,42 €

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

Tabuľka 43: Výsledky základného scenára predloženého DR voči PON

Výsledky	KTE-X19	Ponatinib
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		
Prahová hodnota – násobok		10
Prahová hodnota - v eur		181 086,42 €

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

### 5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero závažných 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):

- Nastavili sme adjustované porovnanie voči SCh.
- Nastavili sme priemernú hmotnosť použitú v hárku "Background-Dosing calc" na rovnakú ako použitú v "Controls".
- Nastavili sme predpoklad vyliečenia pre komparátory na 3 roky.
- Zmenili sme extrapolácie pre EFS a OS pre komparátory.
- Opravili sme použité SMR z 1 na 3.
- Upravili sme spôsob, akým sa priemeruje mix komparátorov v ramene KTE-X19 pre pacientov, ktorým nebola podaná infúzia.
- Upravili sme spôsob, akým sa v modeli používa limitácia na všeobecnú mortalitu
- Upravili sme rozdelenie liečob pre pacientov, ktorým zlyhalo podanie infúzie KTE-X19.
- Neakceptovali sme modelovanie kuratívneho efektu pre KTE-X19.
- Upravili sme hodnotu kvality života pre vyliečených pacientov.
- Upravili sme zníženie kvality života z dôvodu allo-SCT.
- Opravili sme zníženie kvality života pre rameno KTE-X19 pri zarátavaní CRS.
- Upravili sme náklady na čas strávený v nemocnici pre KTE-X19 (Administration costs).
- Upravili sme počet dávok pre IO v druhom cykle na 1,65.
- Upravili sme čas zotrvania na liečbe pre IO. Pre toto nastavenie tiež bolo potrebné zmeniť spôsob započítania nákladov pre IO.
- Upravili sme zotrvanie na liečbe pre SCh.
- Opravili sme zdroj podielu pacientov dostávajúcich BLI a jeho modelovanie.

- Upravili sme počítanie nákladov pre BLI v 1. cykle, aby sa započítaval ako pripočítateľná položka v ústavnej starostlivosti.
- Zmenili sme náklady na pumpu pri podaní BLI na 0.
- Zmenili sme náklady na manažment AE encefalopatie na 0.
- Zmenili sme spôsob akým sa započítava tocilizumab a náklady za CRS.
- Pridali sme do nákladov AE v ramene KTE-X19 B-bunkovú apláziu.
- Pridali sme započítanie odpadu pre PON.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuliek nižšie, KTE-X19 dosahuje ICUR 317-tisíc eur / QALY voči IO, 252-tisíc eur / QALY voči SCh, 237-tisíc eur / QALY voči BLI a 273-tisíc eur / QALY voči PON a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jednu infúziu KTE-X19 v indikácii maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 393 724,79 eur.

Výsledok NIHO je spojený so stredne vysokou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 44: Výsledky ekonomického modelu voči IO podľa NIHO

Výsledky	KTE-X19	Inotuzumab
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		<b>317 442,31 €</b>
Prahová hodnota – násobok		10
Prahová hodnota – v eur		181 086,42 €

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

Tabuľka 45: Výsledky ekonomického modelu voči Sch podľa NIHO

Výsledky	KTE-X19	Záchranná chemoterapia
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		<b>251 505,54 €</b>
Prahová hodnota – násobok		10
Prahová hodnota – v eur		181 086,42 €

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

Tabuľka 46: Výsledky ekonomického modelu voči BLI podľa NIHO

Výsledky	KTE-X19	Blinatumomab
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		<b>236 537,94 €</b>
Prahová hodnota – násobok		10
Prahová hodnota – v eur		181 086,42 €

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

Tabuľka 47: Výsledky ekonomického modelu voči PON podľa NIHO

Výsledky	KTE-X19	Ponatinib
Roky života (nediskontované)		
<b>QALY</b>		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
<b>spolu</b>		
<b>Náklady</b>		
EFS lieky		
EFS podanie liekov		
NÚ		
ASCT		
EFS monitoring		
PD lieky		
PD podanie liekov		
PD monitoring		
Koniec života		
<b>spolu</b>		
<b>KTE-X19 vs.</b>		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
<b>ICUR</b>		<b>273 111,24 €</b>
Prahová hodnota – násobok *		10
Prahová hodnota – v eur *		181 086,42 €

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

#### 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 48: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za stredne vysokú.** To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Klinická štúdia ZUMA-3 bola vykonaná na nízkom počte pacientov, čo sťažuje výslednú interpretáciu výsledkov a vykonané extrapolácie.
- DR neposkytol žiadne priame porovnania, a teda porovnanie efektivity KTE-X19 voči terajšiemu štandardu sú zaťažené neistotou.
- Voči PON bolo použité iba naivné nepriame porovnanie, čo vnáša vysoké riziko bias. Ostatné nepriame porovnania boli upravené pomocou MAIC, avšak táto metóda dokáže znížiť bias iba pre rozdiely v populáciách, nie v rozdieloch dizajnov štúdií alebo inak definovaných ukazovateľov. Po MAIC upravení

ostala nízka efektívna populácia, čo sťažuje interpretáciu týchto nepriamych porovnaní, a bias kvôli nepriamym porovnaniam stále nebol odstránený.

- DR po výzve na opravu dodal farmako-ekonomický model s nevyžiadanými zmenami a nie všetky zmeny boli popísané v aktualizovanej časti farmako-ekonomického rozboru. Je potenciálne možné, že model obsahuje zmeny, ktoré následne neboli prekontrolované a posúdené.

V nastavení NIHO sme nepoužili predpoklad, že by KTE-X19 bolo kuratívne. Tento predpoklad je konzervatívny a znižuje mieru z predchádzajúcich neistôt.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme hrubý dopad na rozpočet lieku Tecartus v tretí rok vo výške ■■■-mil. eur a čistý dopad vo výške ■■■-mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, penetrácie trhu a podielu komparátorov.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR predložil model dopadu na rozpočet vložený do farmako-ekonomického modelu prepočítaný po jednotlivých rokoch od zaradenia do ZKL (1. – 5. rok). DR nerobil predpoklad o zaradení od konkrétneho mesiaca. Predpokladáme zaradenie do ZKL od 1/2024 a teda uvádzame iba tabuľky za rok 2024 – 2028. Tabuľky za 1. rok – 5. rok úhrady sú identické pre roky 2024 – 2028.

DR v analýze dopadu na rozpočet vychádzal z nasledovných predpokladov:

- DR používa odhad novo diagnostikovaných pacientov vhodných na liečbu KTE-X19 za rok na základe analýzy z hematologických stredísk na Slovensku za rok 2018 [55]. Podľa tejto analýzy bolo sledovaných 96 dospelých pacientov s CD19+ B-prekurzorovou ALL, pričom 17 z nich bolo novo diagnostikovaných. DR uvažuje, že 82 % pacientov je vo veku 26 a viac rokov (14 pacientov) a z toho 49 % pacientov bude mať refrakteritu alebo relaps (7 pacientov). DR počíta s každoročným poklesom novo diagnostikovaných pacientov o 0,02 %. Výpočet populácie vhodných pacientov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 49).
- DR uvažuje rovnaké jednotkové ceny, úhrady a podávanie za lieky ako vo farmako-ekonomickom modeli. DR používa úhradu v ústavnej starostlivosti za KTE-X19 vo výške 393 724,79 €. DR do dopadu na rozpočet zarátava aj náklady na podanie liečiv, monitorovanie pacientov, následnú liečbu, allo-SCT, nežiaduce udalosti a úmrtie pacienta.
- DR pred zavedením KTE-X19 uvažuje rozdelenie liečob medzi IO (50 %), BLI (25 %) a PON (25 %). Po zavedení KTE-X19 prvý rok DR uvažuje 3 pacientov (43 %) pre liečbu KTE-X19, ostatné roky 5 (71 %) pacientov. Zvyšok pacientov v modeli je liečených IO (prvý rok 4, ostatné roky 2 pacienti). DR po zavedení KTE-X19 už neuvažuje s liečbou pomocou BLI a PON. DR neuvažuje nad SCh ako liečebným režimom v dopade na rozpočet (Tabuľka 50).
- Pre zotrvanie pacientov na liečbe DR používa rozdielne extrapolácie ako v bežnom modeli. DR používa loglogistickú, resp. lognormálnu krivku pre modelovanie EFS, resp. OS. Pre obe používa predpoklad vyličenia po piatich rokoch.

Tabuľka 49: Výpočet populácie pacientov vhodných pre liek Tecartus podľa DR

	Podiel	2024	2025	2026	2027	2028
Počet novodiagnostikovaných pacientov v danom roku*		17	17	17	17	17
Pacienti vo veku 26 a viac rokov	82 %	14	14	14	14	14
Pacienti v refrakterite	49 %	7	7	7	7	7
Zníženie počtu pacientov o 0,02 %	-0,02 % / rok	7	7	7	7	7

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

Tabuľka 50: Vývoj penetrácie na trh podľa DR

Liek	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Pred kategorizáciou</b>					
KTE-X19	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
IO	25 %	25 %	25 %	25 %	25 %
SCh	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
BLI	50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
PON	25 %	25 %	25 %	25 %	25 %
<b>Po kategorizácii</b>					
KTE-X19	43 %	71 %	71 %	71 %	71 %
IO	57 %	29 %	29 %	29 %	29 %
SCh	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
BLI	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
PON	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

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



## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 51: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (voči celkovej populácii pri naivnom porovnaní)

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	3	5	5	5	5
Náklady na KTE-X19	■	■	■	■	■
Ostatné náklady spojené s KTE-X19*	■	■	■	■	■
<b>Hrubý dopad</b>	■	■	■	■	■
Náklady spojené s nahrádzanou liečbou (mix IO, BLI, PON)	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad</b>	■	■	■	■	■

\*Náklady na leukaferézu, lymfodeplečnú a premostovaciu chemoterapiu, pobyt strávený v nemocnici pri podávaní KTE-X19, náklady na monitorovanie pacientov, následnú liečbu (vrátane novej allo-SCT), náklady na nežiaduce udalosti a náklady spojené s koncom života pacienta

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

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Neakceptujeme** niektoré aspekty uvedeného modelu. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** odhad počtu pacientov. DR započítava iba novo diagnostikovaných pacientov a nezapočítava pacientov vhodných na liečbu z prevalentného ramena. Podľa prieskumu Chudej et al. [55] bolo v roku 2018 5 pacientov v refrakterite alebo relapse bez liečby. Zatiaľ čo akceptujeme, že ALL je akútna choroba a žiada si rýchle nasadenie liečby, časť pacientov ešte môže zrelabovať z prevalentného ramena pacientov v období, keď Tecartus už bude uhrádzaný. Pridávame preto v prvý rok 5 pacientov reprezentujúcich už diagnostikovaných pacientov vhodných na liečbu KTE-X19 z prevalentného ramena.
- **Neakceptujeme** pokles pacientov každý rok o 0,02 %. Z odhadov NCZI o vývoji incidencie ochorenia lymfatickej leukémie (C91) vychádza priemerné navýšenie incidencie od roku 2023 do roku 2027 o 2 % [56]. Napriek tomu, že kód C91 v sebe zahŕňa iné diagnózy, neočakávame, že by incidencia ALL mala klesať, preto používame odhad NCZI o vývoji incidencie. Podľa týchto odhadov by sa počet pacientov od roku 2018 zvýšil o 14,7 % a navyšujeme teda odhady o počte pacientov vhodných na liečbu na rok zo 7 na 8 s nasledovným nárastom 2 % za rok.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu neakceptoval. Argumenty a naše odpovede uvádzame v bodoch nižšie:
    - DR argumentuje, že na Slovensku zatiaľ existuje len jedna nemocnica, kde sa bude môcť podávať KTE-X19. Zatiaľ čo súhlasíme, že nedostupnosť liečby kvôli naplneniu kapacity NOÚ a vzdialenosť tohto centra môže znížiť počet pacientov dostávajúcich liečbu KTE-X19, ide skôr o faktor, ktorý sa prejaví v penetrácii na trh a neovplyvňuje počet vhodných pacientov na Slovensku. Rovnako nie je možné odhadnúť vplyv vyťaženia NOÚ, nakoľko nedisponujeme údajmi o terajšom vyťažení liečbou ostatnými CAR-T terapiami.
    - DR argumentuje, že počet obyvateľov na Slovensku má tendenciu klesať, čo by znížilo absolútny počet pacientov vhodných na liečbu. Odhady vývoja absolútnej incidencie v súlade s ostatnými hodnoteniami NIHO používame na základe odhadov NCZI. Pokles populácie na Slovensku vychádza z posledného roku, kedy počet obyvateľov klesol o -0,02 % a nie je jasné, akým spôsobom sa bude tento trend vyvíjať. Rovnako pokles

obyvateľstva sa nemusí hneď prejavíť na poklese absolútnej incidencie, nakoľko táto sa môže vyvíjať aj zlepšením diagnostiky, alebo klinickým vývojom ochorenia.

- Odhad absolútneho počtu pacientov liečených KTE-X19 je v NIHO nastavení približne o 2 pacientov navyše, čo predstavuje menej ako 10 % zmenu oproti nastaveniu DR.
- **Akceptujeme** zvyšné nastavenia o odhade počtu pacientov. Odhad klinického odborníka je v súlade s odhadom DR (7 pacientov ročne vhodných na liečbu).
- **Neakceptujeme** rozdelenie podielov komparátorov. Liečbu PON môžu podstúpiť len Ph+ pacienti, ktorých odhadujeme, že je 22 % v populácii, na čo meníme aj podiel penetrácie na trhu. Odhadujeme, že zatiaľ čo SCh je na ústupe, ešte stále sa niektorým pacientom bude musieť podať (z dôvodu nevhodnosti na inú liečbu). Podiel SCh odhadujeme na 10 %. Zvyšnú časť trhu rozdeľujeme rovnomerne medzi BLI a IO (34 %). Výsledný pomer medzi liečbami zachováваме aj po kategorizácii KTE-X19, nakoľko neočakávame, že by z niektorej liečby mali preferenčne prechádzať pacienti na KTE-X19. Tieto podiely sú však zaťažené vysokou neistotou, nakoľko sa neodrážajú od kvantitatívnych dát reálnej spotreby liečiv v danej indikácii.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.
- **Akceptujeme** penetráciu na trh pre KTE-X19. Ponechávame prvý rok 3 pacientov a nasledujúce roky 5 pacientov ročne, ktorí budú užívať liečbu KTE-X19. DR sa nevyjadril prečo nepoužíva 100 % penetráciu na trh v súlade s hodnotením lieku Yescarta [57]. Akceptujeme však, že nie každý pacient alebo lekár sa rozhodne pre podanie KTE-X19 aj keď je podľa indikácie na liečbu vhodný, nakoľko liečba je spojená s vysokým rizikom CRS, dlhším obdobím hospitalizácie a v aktuálnej situácii na Slovensku sa dá vykonať iba v Bratislave. Tiež môže nie 100 % penetrácia odzrkadľovať stav, pri ktorom iba NOÚ má certifikát podávať CAR-T terapiu a pacienti sa pri kategorizácii s ostatnými CAR-T terapiami nemusia stihnúť dostať na výkon liečby. Výška miery zníženia penetrácie na trh je však otázna a neistá.
- **Neakceptujeme** rozdielne modelovanie EFS a OS KTE-X19 v dopade na rozpočet oproti farmako-ekonomickému modelu. Nevidíme dôvod, aby toto modelovanie nebolo identické. Zmenili sme zdroj EFS a OS dát pre KTE-X19 v dopade na rozpočet na rovnaký zdroj, z ktorého vychádzajú vo farmako-ekonomickom modeli.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval. V odpovedi zopakoval, že nesúhlasí so spôsobom modelovania kuratívneho efektu použitého v NIHO nastavení. K tejto problematike sa viac vyjadrujeme v časti 5.2.4.
- **Akceptujeme** započítanie nákladov na liečbu podávanú v prípade zlyhania podania intervencie do hrubého dopadu na rozpočet v ramene KTE-X19.
- **Neakceptujeme** zarátavanie nákladov pre pacientov z 1. roku v 5. roku pre BLI. DR chybné preberá náklady v tomto období z nákladov pre KTE-X19. Opravili sme túto chybu, aby sa preberali náklady pre BLI.
  - DR v odpovedi na výzvu č. 3 túto zmenu akceptoval.

Tabuľka 52: Výpočet populácie pacientov vhodných pre liek Tecartus podľa NIHO

	Podiel	2024	2025	2026	2027	2028
Počet novodiagnostikovaných pacientov v danom roku*		19	19	19	19	19
Pacienti vo veku 26 a viac rokov	82%	16	16	16	16	16
Pacienti v refrakterite	49%	8	8	8	8	8
Zvýšenie počtu pacientov o 2 %	+2 % / rok	8	8	8	8	8
<b>Počet pacientov z incidentného ramena</b>		<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>
<b>Počet pacientov z prevalentného ramena</b>		<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Odhadovaný počet vhodných pacientov celkom (z incidentného aj prevalentného ramena)</b>		<b>13</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>

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

Tabuľka 53: Vývoj penetrácie na trh podľa NIHO

Liek	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Pred kategorizáciou</b>					
KTE-X19	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
IO	34 %	34 %	34 %	34 %	34 %
SCh	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
BLI	34 %	34 %	34 %	34 %	34 %
PON	22 %	22 %	22 %	22 %	22 %
<b>Po kategorizácii</b>					
KTE-X19	38 %	64 %	64 %	64 %	64 %
IO	21 %	12 %	12 %	12 %	12 %
SCh	6 %	4 %	4 %	4 %	4 %
BLI	21 %	12 %	12 %	12 %	12 %
PON	14 %	8 %	8 %	8 %	8 %

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

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

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tecartus v treťom roku od kategorizácie vo výške ■-mil eur a čistý dopad vo výške ■-mil eur v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov, penetrácie trhu a podielu komparátorov.

Tabuľka 54: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (voči celkovej populácii pri naivnom porovnaní)

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov na KTE-X19	5	5	5	5	5
Náklady na KTE-X19 pri požadovanej úhrade (393 724,79 €)	1 504 987,64 €	1 561 775,00 €	1 593 010,50 €	1 624 870,71 €	1 657 368,12 €
Náklady na KTE-X19 pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Ostatné náklady spojené s KTE-X19*	380 674,86 €	425 671,55 €	447 452,98 €	461 175,48 €	473 626,84 €
<b>Hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b>	<b>1 885 662,50 €</b>	<b>1 987 446,55 €</b>	<b>2 040 463,48 €</b>	<b>2 086 046,19 €</b>	<b>2 130 994,96 €</b>
<b>Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■
Náklady spojené s nahradzanou liečbou (mix IO, BLI, PON a SCh)	715 115,68 €	757 635,36 €	777 670,17 €	793 700,75 €	808 483,23 €
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	<b>1 170 546,82 €</b>	<b>1 229 811,18 €</b>	<b>1 262 793,31 €</b>	<b>1 292 345,44 €</b>	<b>1 322 511,73 €</b>
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

\*Náklady na leukaferézu, lymfodeplečnú a premostovaciu chemoterapiu, pobyt strávený v nemocnici pri podávaní KTE-X19, náklady na monitorovanie pacientov, následnú liečbu (vrátane novej allo-SCT), náklady na nežiaduce udalosti a náklady spojené s koncom života pacienta

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Klinické údaje poukazujú na zlepšenie prežívania a predĺženie trvania remisie voči komparátorom, zlepšenie zdravotného stavu pacienta po absolvovaní liečby môže mať pozitívny vplyv na rodinu a opatrovateľov vo forme zníženej potreby opatery. Jednorazové podanie liečby KTE-X19 je výhodou v porovnaní s opakovanou potrebou podávania pri komparátoroch počas dlhšieho obdobia, čo môže redukovať záťaž pre rodinných príslušníkov a opatrovateľov. Na druhej strane môže byť príprava na liečbu CAR-T terapiou (ako aj potreba sledovania po liečbe) spojená s vysokou krátkodobou záťažou pre pacienta a jeho okolie.

Za špecifické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie považujeme nízky počet pacientov, nakoľko sa jedná o orphan ochorenie.

### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník sa vyjadril, že implementácia lieku Tecartus prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta a komunikačnej stratégie, hlavne keď bude pacient prepustený z hospitalizácie po aplikácii CAR-T bunkovej liečby. Podľa klinického odborníka nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardu medicíny, ktorá je používaná v zahraničí. U lekárov starajúcich sa o B-ALL pacientov môže teda nekategorizovanie lieku Tecartus podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Tecartus na vzťah lekára a pacienta.

### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

V čase publikácie tohto hodnotenia bolo na podávanie bunkovej liečby akreditované len onkohematologické centrum v Národnom onkologickom ústave v Bratislave. Pacienti s iných regiónov budú teda minimálne do akreditácie ďalších centier musieť cestovať za liečbou do Bratislavy, čo je spojené s nákladmi cestu a ubytovanie pre pacientov a sprevádzajúce osoby. Pre pacientov zo vzdialenejších regiónov môže potreba cestovania predstavovať vážnu prekážku a zamedziť ich prístupu k liečbe. Pre zaručenie rovného prístupu k liečbe CAR-T terapiou všetkým indikovaným pacientom môže vyvstať potreba logistickej a finančnej podpory pre pacientov zo vzdialenejších regiónov či sociálne znevýhodnených skupín.

Ďalším faktorom zabraňujúcim pacientom prístupu k liečbe KTE-X19 môžu byť kapacitné možnosti centier – indikovaný počet pacientov môže presahovať kapacitné možnosti akreditovaných centier (v čase hodnotenia 1 centrum) a časť pacientov sa nemusí včas dostať k liečbe. Žiaduce by bolo rozšírenie akreditovaných centier aj na iné zdravotnícke zariadenia na Slovensku, ideálne v iných regiónoch ako v Bratislave, s ohľadom na geografickú dostupnosť, čo však môže predstavovať výzvu vzhľadom na kritériá akreditácie.

## 7.2. Organizačné aspekty

### 7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008;)

V súčasnosti je štandardom liečby r/r B-ALL terapia BLI, IO, prípadne záchrannou chemoterapiou (na ústupe), pri liečbe Ph pozitívnych pacientov je využívaný ponatinib. Pacient následne podstupuje alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek, ak je na ňu spôsobilý. BLI, IO ako aj chemoterapia sú podávané intravenózne v cykloch počas ambulantnej alebo ústavnej starostlivosti (v závislosti od stavu pacienta). Ponatinib je dostupný vo forme tabliet, možné je teda perorálne podanie.

Podanie lieku Tecartus je predpokladané jednorazovo v intravenózne forme v rámci hospitalizácie pacienta v akreditovanom centre zaškoleným zdravotníckym personálom. V čase hodnotenia spĺňalo podmienky jedno centrum – klinika onkohematológie (KOH) NOÚ v Bratislave. Klinický odborník uviedol, že odber lymfocytov má prebiehať na oddelení laboratórnej hematológie na klinike onkohematológie, podávanie CAR-T liečby na transplantačnej jednotke oddelenia onkohematológie (OOH) I a liečba leukémií prebieha na OOH II KOH.

Liečba je tiež spojená s pomerne rozsiahlou prípravou pacienta pred samotným podaním liečby, čo pozostáva z viacerých krokov ako je leukaferéza za účelom výroby lieku, lymfodeplečná terapia a prípadne aj premostovacia terapia. Po podaní liečby je potrebné dôsledné monitorovanie pacientov z dôvodu možných závažných nežiaducich účinkov a komplikácií. Odporúčané je preto sledovanie pacienta po podaní liečby v ústavnej starostlivosti (prvých 14 dní podľa EBMT, 10 dní podľa SPC) [16, 13], pričom počas ďalších dvoch týždňov majú pacienti zostať v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra vo vzdialenosti najviac dvoch hodín cesty, v dôsledku čoho ráta DR v predloženom FER s následnou hospitalizáciou po podaní v dĺžke 21 dní [1]. Odporúča sa tiež sledovať pacientov po prepustení na týždennej báze prostredníctvom kontrolných telefonátov, čo tiež predstavuje zvýšenie nárokov na zdravotnícky personál. Závažné príznaky CRS (3. a vyšší stupeň) je potrebné liečiť v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti [58]. Tieto aspekty zvyšujú organizačnú záťaž v procese poskytovania zdravotnej starostlivosti.

Výhodou je jednorazové podanie liečby (odhliadnuc od prípravnej fázy), pacient nemusí následne dochádzať pravidelne do nemocnice kvôli podaniu liečby ako v prípade komparátorov.

Klinický odborník pomenoval ako relevantné problémy nedostatok hematologických lôžok v centrách, nevybudovanú jednotku intenzívnej hematologickej starostlivosti (JIHS) alebo nedostatok lôžok na JIHS, nedostatok zdravotných sestier a problém ich vzdelávania. Ako ďalší problém uvádza, že v DRG nie sú relevantne nastavené kritériá úhrady poskytnutej zdravotnej starostlivosti.

Uvedené aspekty môžu mať vplyv na kapacitné možnosti centra – časť pacientov sa nemusí dostať včas ku liečbe CAR-T bunkami.

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

Podľa návrhu indikačného obmedzenia sa hradená liečba môže indikovať iba v certifikovanom centre. Liek môže predpísať hematológ alebo onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník sa vyjadril, že by liečba mala byť predpisovaná v hematologických centrách, ktoré realizujú autológnu transplantáciu kostnej drene, hematológmi a onkológmi. Ako potrebný uviedol trébovaný personál na liečbu akútnych leukémii a ich komplikácii, dostupnú jednotku intenzívnej starostlivosti a oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny.

Výber vhodného pacienta na liečbu je pri CAR-T terapii veľmi dôležitý, kritériá pre selekciu vhodných pacientov na liečbu CAR T-bunkami boli publikované v roku 2021 v odporúčaní EBMT, JACIE a EHA [16]. Odporúča sa zhodnotenie vhodnosti pacienta na liečbu multidisciplinárnym tímom (hematológovia, onkológovia, experti na bunkovú terapiu). Potrebné je dôsledne zväžiť pacientovu anamnézu, stav ochorenia/zdravotný stav a výkonnostné skóre s ohľadom na toleranciu liečby.

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

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

Britská pacientska organizácia Leukaemia Care popisuje, že CAR-T terapia poskytuje šancu na potenciálne vyliečenie pacientov, ktorý už nemajú iné liečebné možnosti. Podľa prieskumu organizácie medzi pacientmi si pacienti viac cenia predĺženie prežívania ako nevýhody liečby v podobe nežiaducich účinkov. Pacienti po liečbe CAR-T oslovení touto organizáciou porovnávali liečbu aj s transplantáciou kostnej drene, pričom popisovali kratší čas do zotavenia po CAR-T terapii a menej nežiaducich účinkov, hlavne z dlhodobého hľadiska [42, str. 383-393].

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

Liečba akútnych leukémií musí byť podľa klinického odborníka pre incidenciu ochorenia a náročnosť procesov centralizovaná. Pacienti s bydliskom veľmi vzdialeným od centra alebo sociálne znevýhodnených skupín môžu mať teda problém s dopravou, odborník popísal potrebu individuálnej dopravy vzhľadom na imunodeficienciu týchto pacientov. Klinický odborník tiež uviedol, že pacienti s ťažkou komorbiditou a v zlom výkonnostnom stave nie sú indikovaní na agresívne protokoly, majú teda menej možností liečby. V čase hodnotenia bola liečba CAR-T bunkami hradená v predmetnej indikácii (r/r B-ALL) iba u pacientov vo veku do 25 rokov (tisagenlecleucel, liek Kymriah), prístup k liečbe CAR-T bunkami je teda obmedzený vzhľadom na vek pacienta.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu KTE-X19 na prácu a každodenný život. Na základe údajov z klinickej štúdie ZUMA-3 nie je jasné, či by liečba KTE-X19 zlepšila kvalitu života pacientov z hľadiska pracovnej schopnosti a každodenných činností. Po ústupe akútnych nežiaducich účinkov súvisiacich s podaním KTE-X19 očakávame zníženie obmedzení v každodennom živote, predovšetkým u pacientov, ktorí dosiahnu úplnú remisiu ochorenia. Pacienti oslovení pacientskou organizáciou Leukaemia Care reportovali po liečbe pomerne rýchly návrat do normálneho života, pacienti popisovali napr. návrat k štúdiu, zvládnutie samostatného cestovania a pod [42, str. 383-393].

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

Liečba KTE-X19 je spojená so závažnými rizikami, s ktorými má byť pacient oboznámený pred začiatkom liečby. Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky a komplikácie spojené s liečbou liekom Tecartus je potrebné, aby pacient dostatočne porozumel liečbe a príprave na liečbu, potrebe následného sledovania a hospitalizácie, nutnosti sa zdržiavať v blízkosti centra, kde bola liečba podaná, informovania ošetrojúceho lekára v prípade výskytu nežiaducich účinkov po prepustení z nemocnice a pod.

### **7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

KTE-X19 sa podáva dospelým pacientom (26 rokov a starším). Pacienti s aktívnou poruchou CNS alebo nedostatočnou renálnou, hepatálnou, pulmonálnou alebo srdcovou funkciou boli zo štúdií KTE-X19 vylúčení, títo pacienti môžu byť náchylnejší na následky nežiaducich reakcií a vyžadujú špeciálnu pozornosť. Použitie KTE-X19 nie je odporúčané u gravidných žien a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu, keďže na základe mechanizmu účinku by mohlo dôjsť k fetálnej toxicite (klinické údaje však nie sú k dispozícii). Gravidné ženy je potrebné informovať o rizikách a graviditu po liečbe je potrebné konzultovať s ošetrojúcim lekárom. Prípadné dojčenie má byť tiež lekárom a pacientom dôsledne zvažované, keďže nie je známe, či sa KTE-X19 vylučuje do materského mlieka, dojčiacie ženy je potrebné informovať o možnom riziku pre dieťa [13].

## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**


Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.



### Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 3):	Mgr. Marek Juračka
Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 4 a 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):	Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Autor klinickej časti (kapitoly 1 - 3):	dott. Diana Sziváková
Autor klinickej časti (kapitoly 4 a 7):	Mgr. Marek Juračka
Autor ekonomickej časti (kapitoly 5 - 6):	Mgr. Ivan Piovarči, PhD.
Konzultácie a interná kontrola:	Daniel Kozák, M.Sc.

### Podpora

Klinickí odborníci: 

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna z oslovených pacientskych organizácií.

### Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

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

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juracka M., Piovarci I., Szivakova D., Palencar M., Seliga L., Kozak D.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou B-bunkových prekursorov. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40A; 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](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

## 8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Tecartus indikácia r/r ALL a jeho prílohy; ID konania 28054; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28054>
- [2] UpToDate; Larson A. R.; Patient education: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment in adults (Beyond the Basics); 2022; použité v 05/2023; z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/acute-lymphoblastic-leukemia-all-treatment-in-adults-beyond-the-basics>
- [3] Orphanet, ALL, dostupné 05/2023 z odkazu: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=3732&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=ALL&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Acute-lymphoblastic-leukemia&title=Acute%20lymphoblastic%20leukemia&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3732&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ALL&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Acute-lymphoblastic-leukemia&title=Acute%20lymphoblastic%20leukemia&search=Disease_Search_Simple)
- [4] Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27056999. Dostupné 06/2023 z odkazu [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31639-4/fulltext#secst0015](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/fulltext#secst0015)
- [5] UpToDate; Advani A. S., Aster J. C.; Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of B cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma; použité v 05/2023; z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma>
- [6] Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2010 Aug;150(4):389-405. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08246.x. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20573154.
- [7] Juraj Kaušitz, Dalibor Ondruš a kolektív: Špeciálna onkológia Bratislava: SOLEN, s. r. o., knižná edícia MEDUCA, 2020, 712 s. ISBN 978-80-89858-18-7.
- [8] Cancer Research UK, Acute lymphoblastic leukaemia survival statistics, dostupné 05/2023 z odkazu: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all/survival>
- [9] Sant, M., Minicozzi, P., Mounier, M., Anderson, L.A., Brenner, H., Holleccek, B., Marcos-Gragera, R., Maynadié, M., Monnereau, A., Osca-Gelis, G. and Visser, O., 2014. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. The Lancet Oncology, 15(9), pp.931-942.
- [10] Doubek M., Mayer J. et al., Léčebné postupy v hematológii - aktualizace 2022, ČHS ČLS JEP, ISBN 978-80-270-8240-7, dostupné 05/2023 z odkazu: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/05/Doporuceni\\_CHS\\_CLS\\_JEP-Cervena\\_kniha-2022-05-08.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/05/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha-2022-05-08.pdf)
- [11] Vranovský A., Kolenová A., Súčasné indikácie CAR T-bunkovej liečby, Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):55-61
- [12] NCCN (Version 1.2022), all.pdf (nccn.org).
- [13] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Tecartus, dostupné 05/2023 z odkazu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_sk.pdf)
- [14] Vranovský A., CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?, Onkológia (Bratisl.) 2020;15(3):190-194
- [15] Folber, F., Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T), ČHS, dostupné 06/2023 z odkazu: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna\\_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/04/20-Bunecna_terapie-CAR-T-verze-02-2023.pdf)
- [16] Hayden J.P., et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) . Annals of Oncology, 2022, ISSN: 0923-7534, Vol: 33, Issue: 3, Page: 259-275, dostupné 05/2023 z odkazu: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(21\)04876-6/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)04876-6/fulltext)
- [17] NIC, Dictionary of Cancer Terms, CAR-T cell therapy, dostupné 05/2023 z odkazu: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>
- [18] EMA, Tecartus, dostupné 06/2023 z odkazu <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
- [19] European Medicines Agency; EU/3/20/2344: Orphan designation for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia; dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2344>
- [20] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2023 – 31.5.2023, Časť A: Zoznam liekov; dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202305>
- [21] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2023 – 31.5.2023, Časť B: Indikačné obmedzenia; dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202305>
- [22] EMA, Blincyto, dostupné 05/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>

- [23] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Blincyto, dostupné 05/2023 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_sk.pdf)
- [24] Juracka M., Seliga L., Palencar M., Kozak D.; Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 21A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [25] EMA, Besponsa, dostupné 05/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>
- [26] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Besponsa, dostupné 05/2023 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_sk.pdf)
- [27] EMA, Iclusig, dostupné 06/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iclusig>
- [28] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Iclusig, dostupné 05/2023 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_sk.pdf)
- [29] NICE, Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over, Technology appraisal guidance [TA893], 2023, dostupné 06/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/informationforpublic>
- [30] SUKL; Přehled léčiv; dostupné 05/2023 z odkazu [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/leciva/0250291](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0250291)
- [31] European Medicines Agency; EPAR - Assessment report- variation- Procedure No. Procedure No. EMEA/H/C/005102/II/0008/G; dostupné 05/2023 z odkazu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [32] EuroQoL, EQ-5D-5L, dostupné online 06/2023 z odkazu: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
- [33] ClinicalTrials.gov, A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3), NCT02614066, dostupné online 06/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02614066?term=brexucabtagene+autoleucel&cond=Acute+Lymphoid+Leukemia&draw=2&rank=1>
- [34] Shah D. B., Ghobadi A. et al., Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study, J Hematol Oncol 15, 170 (2022), dostupné online 06/2023 z odkazu: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01379-0>
- [35] Protokol klinickej štúdie ZUMA-3, Kite Pharma, 2018, dostupné online 06/2023 z odkazu: [https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT02614066/Prot\\_000.pdf](https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT02614066/Prot_000.pdf)
- [36] Kantarjian M. H., DeAngelo J. D. et al., Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med 2016; 375:740-753, dostupné online 07/2023 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509277>
- [37] Kantarjian H., Stein A. et al., Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med 2017; 376:836-847, dostupné online 07/2023 z odkazu: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609783>
- [38] Cortes E. J., Dong-Wook K. et al., Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial, Blood (2018) 132 (4): 393–404, dostupné 07/2023 z odkazu: <https://ashpublications.org/blood/article/132/4/393/103899/Ponatinib-efficacy-and-safety-in-Philadelphia>
- [39] Shah B.D., Solem C. et al., POSC340 Health-Related Quality of Life Among Refractory/Relapsed B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with KTE-X19: Phase 2 Results from Zuma-3 Trial, Value in Health, Vol. 25, Issue 1, S238, 01/2022, dostupné online 06/2023 z odkazu: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)02960-0/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)02960-0/fulltext)
- [40] Shah D. B., Ghobadi A. et al., KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study, The Lancet, 2021, 398.10299: 491-502. Dostupné online 07/2023 z odkazu: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01379-0#Abs1>
- [41] Dôležité informácie o bezpečnosti pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika syndrómu uvoľnenia cytokínov a závažných neurologických nežiaducich reakcií, Kite CT, dostupné online 08/2023 z odkazu: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=6267D](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=6267D)
- [42] NICE, Comitee papers, Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over [ID1494], dostupné online 07/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/documents/committee-papers>
- [43] CADTH, Reimbursement review, Brexucabtagene autoleucel (Tecartus), Canadian Journal of Health Technologies, 06/2023, vol. 3, Issue 6, dostupné online 06/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/brexucabtagene-autoleucel-0>
- [44] Zoznam kategorizovaných liekov, 1.8.2023 – 31.8.2023, dostupné online 07/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [45] NICE; Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory Bcell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. Committee papers [ID1494]; 2022; použité v 06/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10424/documents/committee-papers>

- [46] CADTH; CADTH Reimbursement Review Brexucabtagene Autoleucl (Tecartus); Canadian Journal of Health Technologies; 2023; 3 (6); použité v 06/2023;  
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0304-Tecartus-ALL.pdf>
- [47] NICE; Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory Bcell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. Final appraisal document [TA893]; 2023; použité v 06/2023;  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta893/resources/brexucabtagene-autoleucl-for-treating-relapsed-or-refractory-bcell-acute-lymphoblastic-leukaemia-in-people-26-years-and-over-pdf-82613792404933>
- [48] Latimer; NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data; 2011. Dostupné 08/2023 z:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf)
- [49] Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Palencar M.: Liečivo brexucabtagén autoleucl (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [50] Survival analysis; Stanford.edu; Dostupné 10/2023 z: [http://web.stanford.edu/class/stats305b/notes/Survival\\_1.html](http://web.stanford.edu/class/stats305b/notes/Survival_1.html)
- [51] Scottish Medicines Consortium. blinatumomab for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). 2016.
- [52] Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. Cancer. 2003;97(3):592-600.
- [54] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-753. doi:10.1056/nejmoa1509277
- [55] MUDr. Juraj Chudej, PhD., Výskyt relaps/refraktérnej CD19+ B-prekurzorovej ALL u dospelých na Slovensku, 2018, Dostupné na: [hematology.sk](http://hematology.sk); použité v 06/2023.
- [56] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 07/2023; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (muži, ženy), Rok od (2018), Rok do (2027), Diagnóza (ZN lymfatická leukémia; C91); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2018,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22SPOLU%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2018,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22SPOLU%22]})
- [57] Majercikova Z., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.; Liečivo axikabtagén ciloleucl (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.
- [58] Yescarta a Tecartus - Dôležité informácie o bezpečnosti pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika syndrómu uvoľnenia cytokínov a závažných neurologických nežiaducich reakcií, Kitepharma, Edukačný materiál, dostupné online 08/2023 z odkazu: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page\\_id=4795](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795)

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup klinického odborníka

Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou B-bunkových prekurzorov.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	■
<b>Názov organizácie</b>	■
<b>Pracovná pozícia</b>	■
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
<b>Konflikt záujmov</b>	Klinický odborník deklaroval, že nemá konflikt záujmov voči držiteľovi registrácie hodnotenej intervencie, nedodal však vyhlásenie o konflikte záujmov.
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<b>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b>	1. Odpoveď u akútnej leukémie = kompletná remisia (CR + aj CRi – s neúplným hematol. zotavením = OCR) (v praxi sa

<p>2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b></p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>termín parciálna remisia pre leukémiu nepoužíva/ resp. neexistuje, len v klin. štúdiách fázy I, zriedka II, lebo leukémia v CR musí mať v KD menej ako 5% blastov a nemá blasty v periférnej krvi a nemá extramedulárny infiltrát, inak ide o perzistenciu/ refrakteritu); Ale aj ostatné parametre – trvanie remisie (DOR – duration of remission), prežívanie bez relapsu (PFS - progression free survival/ relapse free survival), prežívanie bez udalosti (EFS), celkové prežívanie (overall survival - OS), kvalita života.</p> <p>MRD – merateľná reziduálna choroba – dôležitá hlavne v 1. línii v stanovených bodoch na rozhodovanie o ďalšom postupe a miere rizika relapsu. V rámci klinických štúdií ju používame na porovnanie jednotlivých liekov. Je ale zaujímavé, že niektoré lieky napriek predchádzajúcej eradikácii MRD ju nedokážu udržať dlhodobo pod kontrolou. Preto je nutná dlhšia doba sledovania. Najdôležitejšie pre nás sú CR, PFS/RFS a OS.</p> <p>2. U dospelých s RR ALL je pri použití štandardnej záchranej chemoterapie miera remisie 18 až 45 %, ale jej trvanie je zvyčajne veľmi krátke. Druhú CR dosiahne len 44-45 % pacientov. Medián celkového prežitia pacientov s RR ALL sa pohybuje v rozmedzí od 2 do 6 mesiacov a miera prežitia 3 až 5 rokov je nižšia ako 10%. Relaps ALL predstavuje klinicky veľmi závažný medicínsky problém a prognóza skoro všetkých pacientov je infaustná. Už aj hypotetické zlepšenie miery CR na 60% a 5 ročného OS na 30% by predstavovalo veľmi významný prínos pre pacientov. Predĺženie PFS/ RFS alebo EFS znamená pre pacienta s ALL možnosť podstúpiť napr. alogénnu TKB, ak iníciaľne nebol transplantovaný.</p> <p>3. U 55 pacientov liečených Tecartusom (mITT) bola miera OCR 70,9 % s mierou CR 56,4 %, čo bolo výrazne viac ako vopred stanovená kontrolná miera 40 %. U 39 pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRi, bola stredná hodnota času do odpovede 1,1 mesiaca (rozsah: od 0,85 do 2,99 mesiaca). Pri mediáne sledovania 16,4 mesiacov (13,8–19,6) malo 39 pacientov (71 %; 95 % CI 57–82, p&lt;0,0001) úplnú remisiu alebo úplnú remisiu s neúplným hematologickým zotavením , pričom 31 (56 %) pacientov dosiahlo úplnú remisiu. Medián trvania remisie bol 12,8 mesiacov (95 % CI 8,7 – nie je možné odhadnúť), medián prežitia bez relapsu bol 11,6 mesiacov (2,7–15,5) a medián celkového prežitia bol 18,2 mesiacov (15,9 – nie je možné odhadnúť). Medzi respondentmi nebol dosiahnutý medián celkového prežitia a 38 (97 %) pacientov malo MRD negativitu. Desať (18 %) pacientov dostalo alo-SCT konsolidáciu.</p> <p>Liek predstavuje významný klinický prínos pre pacienta s RR ALL nielen v porovnaní s konvenčnou CHT, ale aj cieľovou liečbou – viď ďalej.</p>
---	--

<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Incidencia ALL v u dospelých pacientov sa v SR pohybuje od 15-20 pacientov ročne (opakovane údaje z centier). Relapsy môžu byť včasné a neskoré. Odhadujem okolo 7 pacientov ročne.</p> <p>2. Nedokážeme úplne spoľahlivo identifikovať pacienta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odhadujeme podľa rizika a LDH (kinetika ochorenia).</li> <li>- Z analýz kolektívu Memorial Sloan Kettering Cancer Center vyplýva lepšia odpoveď pri nízkej záťaži nádorom – nízky počet blastov a malá extramedulárna choroba. Z toho vyplýva pre medicínske tímy aj potreba cytoredukcie.</li> </ul>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>1. Nie je dostupné</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Viete odhadnúť ich zastúpenie?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Klinické príznaky sú podľa manifestácie ALL – od diferenciálnej diagnostiky febrilného stavu, leukocytózy, lymfadenopatie v rôznych etážach (periféria, tumor mediastína a pod.) až po infiltráciu CNS. Pacient väčšinou prichádza od rájónneho hematológa, niekedy od ORL, infektológa. Realizujeme komplexné vyšetrenie kostnej drene (morfológia, fenotyp, genetika +/- trepanobiopsia KD), niekedy biopsiu lymfatickej uzliny.</p> <p>2. V liečebnom algoritme ALL pri relapse alebo refrakterite po 1. línii CHT používame cieľovú liečbu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>blinatumomab,</b></li> <li>- <b>inotuzumab ozogamycín</b></li> <li>- <b>+ inhibítor tyrozínkinázy (TKI) ponatinib</b> - podľa prítomnosti Ph chromozómu/ mutácie <i>BCR::ABL</i> (Ph+ ALL).</li> <li>- Liečbu sprevádza intra-thekálna profylaxia pre vysoké riziko invázie do CNS.</li> <li>- O výbere rozhoduje forma relapsu (medulárna, extramedulárna, počet blastov v kostnej dreni) a poškodenie/ infiltrácia orgánov.</li> <li>- <b>Pri ďalšom relapse/ refrakterite ale tieto lieky alternujeme, lebo každý môže byť účinnou terapiou po progresii ochorenia na ten druhý.</b></li> <li>- Salvage chemoterapia (CHT) predstavuje buď režim ida-FLAG (idarubicín, fludarabín, cytozín-arabinozid), FLAG alebo hyper C-VAD/MA (cyklofosfamid, vinkristín, adriamycín, dexametazón, metotrexát, cytozín-arabinozid). Ida-FLAG, FLAG a hyper-CVAD-MA sú štandardné intenzívne režimy, ktoré sa široko používali na reindukciu. V súčasnosti je táto alternatíva oveľa menej efektívna ako biologická liečba a relatívne viacej toxická v zmysle hlavne závažných prielomových infekcií, preto je na ústupe – je inferiórna a stratila svoje miesto oproti kuratívnym stratégiám.</li> <li>- Používajú sa aj kombinácie CHT + cieľová molekula – napr. hyperCVAD/MA + inotuzumab.</li> </ul>

Monoterapia:

- **Inotuzumab** dosahuje veľmi dobrú iniciálnu odpoveď: až 80,7 % pacientov dosiahne CR (z nich je u 76 % potvrdená MRD negativita) (87,7 % po 1. salvage; 66,7 % v 2. salvage) v porovnaní so štandardnou CHT – 29,4 %. Jeho efekt je časovo limitovaný (PFS 7,7 mesiaca vs 6,7 mes), dochádza postupne k strate odpovede a bez konsolidácie alo TKB pacienti prežívajú 2 roky len v 13,1 % (skupina po alo TKB 39,4 %, celá kohorta 23 %).
- **Blinatumomab** dosahuje kombinovanú mieru CR 43,9 % (CR s čiastočnou alebo neúplnou hematologickou obnovou [CRh alebo CRi] bola 8,9 % a 1,5 %, v uvedenom poradí) oproti 24,6 % (CRh 4,5 % a CRi 4,5 %) v ramene s chemoterapiou. U reagujúcich pacientov bola miera negativity MRD lepšia v ramene s blinatumomabom v porovnaní s ramenom s chemoterapiou (76 % vs. 48 %). Blinatumomab viedol k dlhšiemu OS: 7,7 oproti 4,0 mesiacom, a trvaníu remisie 7,3 oproti 4,0 mesiacom v porovnaní s chemoterapiou. Efektívnejší je v prípade eradikácie MRD+ choroby po indukcii.

Stratifikácia pacientov v súčasnosti – bez možnosti použitia CAR-T v SR:

- 1.1 Blinatumomab a inotuzumab používame prevažne ako „bridge to transplant“ u fit pacientov (ktorí neboli transplantovaní v 1. línii), lebo nepredstavujú dlhodobú udržiavaciu stratégiu a majú menší kuratívny potenciál. RR ALL je extrémne agresívne ochorenie s rýchlym vývojom refrakterity na chemoterapiu, a preto medicínsky vieme poskytnúť významnejšie zlepšenie prognózy len imunologickými zásahmi – alogénnou TKB (vyvolanie graft versus leukemia efektu) alebo CAR-T liečbou.
- 1.2 Relaps po alogénnej TKB v 1. línii predstavuje skupinu pacientov, ktorá môže profitovať z 2. alogénnej TKB, ak je toho schopná (ale môže byť už non-fit na alo). Použitie CAR-T sa zdá v tejto indikácii vhodné a menej toxické.
- 1.3 Len non-fit pacienti (nevhodní na alo TKB) pokračujú konsolidáciami biologickej liečby. Táto kohorta je vhodná ihneď na CAR-T, ktoré nie sú dostupné v SR.
- 1.4 Frail pacienti sú liečení paliatívnou CHT +/- TKI (ev. +/- RAT pri CNS infiltrácii).

3. Snahou odbornej skupiny pre leukémie je zjednotiť centrá SR pre dospelých pacientov a asi posledné 2 roky aplikujeme všetci nemecký protokol GMALL 7/2003 aj s MRD monitoringom (úpravy podľa 8/2013). Pediatri sú inkorporovaní v medzinárodnej skupine a zapojení v klinických štúdiách v rámci Európy už dlhodobo.
4. Neaplikovateľné – podľa stavu – paliácia, iná cieľová liečba alebo aj 2. alogénna TKB pri výbornom výkonnostnom stave.



<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. výroba lymfocytov na OLH KOH (oddelenie laboratórnej hematológie)</li> <li>2. podávanie CAR-T na transplantačnej jednotke OOH I KOH</li> <li>3. liečba leukémií na OOH II KOH</li> </ol>
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Liečba akútnych leukémií musí byť pre incidencia a náročnosť procesov centralizovaná. Pacienti s bydliskom veľmi vzdialeným od centra alebo so sociálne znevýhodnených skupín môžu mať problém s dopravou. V širokej verejnosti nie je problematika ich imunodeficiencie známa. Dokonca reprezentantom z Ministerstva práce a sociálnych vecí som bola pri jednej konferencii konfrontovaná s otázkou, prečo majú nárok na individuálnu dopravu.</p> <p>Pacienti so zlou compliance k liečbe predstavujú skupinu ohrozenú smrteľnými komplikáciami, lebo nedodržiavajú liečebné pokyny a režim.</p> <p>Pacienti s ťažšou komorbiditou a v zlom výkonnostnom stave nie sú na agresívne protokoly indikovaní.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Implementácia liečiva prináša výzvu na zdokonalenie monitoringu pacienta a komunikačné stratégie, hlavne keď bude prepustený z hospitalizácie po aplikácii CAR-T.</p> <p>Akútne leukémie majú už síce v portfóliu liečby cieľové molekuly, imunokonjugáty a aj bišpecifické protilátky, ale nová technológia prinesie nové sprievodné javy.</p> <p>Nedostupnosť adoptívnej bunkovej liečby v SR nás vzdaluje od štandardnej medicíny západného typu.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematologické centrá, ktoré realizujú autológnu transplantáciu KD – hematológ, onkológ Trénovaný personál na liečbu AL a ich komplikácií, dostupná JIHS a OAIM</p>
<b>Ďalšie problémy</b>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedostatok hematologických lôžok v centrách</li> <li>• Nevybudované JIHS alebo nedostatok lôžok na JIHS</li> <li>• Nedostatok hlavne zdravotných sestier a zlý systém vzdelávania sestier – zlúčenie špecializácie pre JIS s OAIM špecializáciou. JIHS nepotrebuje celé OAIM vzdelanie, hematológia má úplne iné špecifiká. V tejto situácii je nemožné doplniť stav personálu a už vôbec založiť nové oddelenie.</li> <li>• V DRG nie sú relevantne nastavené kritériá úhrady poskytnutej zdravotnej starostlivosti.</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciálne kuratívna stratégia u infaustných pacientov</li> </ul>	

- Po aplikácii (a doznení akútnych reakcií) lepšia kvalita života pacientov v porovnaní s CHT a transplantáciou KB
- Zlepšovanie našej úrovne poskytovania zdravotnej starostlivosti
- 
- 

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

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

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

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

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov. V hodnotení sú preto použité informácie zo vstupu patientskej organizácie Leukaemia Care, ktorý bol súčasťou NICE hodnotenia lieku Tecartus v rovnakej indikácii.

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

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov. V hodnotení sú preto použité informácie zo vstupu patientskej organizácie Leukaemia Care, ktorý bol súčasťou NICE hodnotenia lieku Tecartus v rovnakej indikácii.

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia lieku Tecartus v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom dvoch žiadostí o súčinnosť (emailom) a 3 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z (portál kategorizácie). Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 25.07.2023	Dátum odpovede: 01.08.2023	
1. Objasniť podmienky úhrady liečby v slovenských podmienkach.	DR vysvetlil podmienky rámcovej zmluvy, ktorá by mala byť uzatvorená medzi poskytovateľom ZS a DR.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
2. Vysvetlenie postupu a úhrady pri opakovanom podaní lieku Tecartus.	DR nepredpokladá opakované použitie lieku Tecartus, opakované použitie môže byť podľa DR opodstatnené iba v špecifickom prípade ako je napr. pri výrobe dvoch vakov, kde by však dodatočné náklady na výrobu lieku nevznikli.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
3. Podrobnejšie sa vyjadriť k procesu indikácie pacienta a schválenia liečby na Slovensku, resp. či sa tento proces zhoduje s liekom Yescarta.	DR potvrdil, že proces indikácie pacienta na liečbu liekom Tecartus je zhodný ako v prípade lieku Yescarta.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
4. Vysvetliť rozdiel v podiele nežiaducich účinkov vo v súbore "SK_EMA MODEL - KITE ZUMA-3 CUA and BIM 20220826_6.3.2023.xlsb" v hárku "Adverse Event Costs" v bunkách C38:C81 voči tabuľke uvedenej vo FER (na str. 58), a zároveň uviesť presný zdroj pre tieto údaje.	DR uviedol, že tabuľka je len orientačná a dané údaje aktualizuje v modeli pripravovanom ako odpoveď na výzvu z 11.07.2023	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
5. Objasniť dôvody a doložiť zdroje k použitej penetrácii na trh a podielu liečob pred kategorizáciou a po kategorizácii lieku Tecartus. Zároveň vysvetliť dôvod: a) prečo sa predpokladá 0 % podiel liečby pre záchrannú chemoterapiu, b) prečo sa po kategorizácii predpokladá 0 % podiel pre blinatumomab a ponatinib, c) prečo sa nepredpokladá 100 % penetrácia lieku Tecartus.	DR uviedol, že neočakáva, že by pacienti dostávajúci liečbu Sch boli vhodní na liečbu KTE-X19 (napr. kvôli stavu ECOG 2, ktorý je častý pre pacientov). DR tiež uviedol, že sa predpokladá, že všetci pacienti dostávajúci PON a BLI prejdú po kategorizácii na liečbu KTE-X19. DR tvrdí, že lekár a pacient sa budú rozhodovať medzi liečbou KTE-X19 a liečbou komparátorom iba pre podskupinu pacientov s CD22, a teda iba pre pacientov vhodných na liečbu IO.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Nakoľko ECOG stav nie je vylučujúci v indikačnom obmedzení, je na posúdení lekára a pacienta, či si vyberie liečbu Sch, alebo KTE-X19. Napriek tomu, že očakávame, že Sch je na ústupe, stále je možné, že v neskorších líniách bude pre pacienta vhodná iba Sch alebo KTE-X19, a pacient alebo lekár sa rozhodnú pre liečbu Sch. Nevidíme dôvod, aby všetci pacienti, čo dostávali PON alebo BLI, prešli na liečbu KTE-X19, nakoľko dôvody, prečo miesto KTE-X19 stále brať IO, považujeme za aplikovateľné aj pre pacientov vhodných iba pre BLI alebo PON.

### Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 01.08.2023	Dátum odpovede: 08.08.2023	
1. Doplnenie výsledkov a metodiky naivného nepriameho porovnania s komparátorom ponatinib, nakoľko	DR doplnil požadované údaje.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .

tieto informácie chýbali v predloženom FER lieku Tecartus.		
2. Doplnenie analýzy účinnosti v subpopulácii Ph+ a Ph- pacientov štúdie ZUMA-3.	DR doplnil publikáciu obsahujúcu požadované údaje.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .

#### Výzva na opravu číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 30.05.2023	Dátum odpovede: 28.06.2023	
Doplniť detaily k metodike a výsledkom nepriamych porovnaní medzi liekom Tecartus a ostatnými komparátormi (inotuzumab, záchranná chemoterapia, blinatumomab) použitých na modelovanie prínosov v dostatočnej metodologickej kvalite.	DR predložil pomocou neverejnej časti portálu kategorizácie (iné podania) detaily k metodike a výsledkom nepriamych porovnaní.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . MAIC analýzy disponovali novšími dátami, ako boli použité v pôvodnom modeli. Novšie dáta sme požadovali v nasledujúcej výzve na opravu č. 2.

#### Výzva na opravu číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 11.07.2023	Dátum odpovede: 11.08.2023	
Doplniť najnovšie údaje o EFS a OS zo štúdie ZUMA-3, pričom sa požadovali neupravené dáta zo štúdie ako aj upravené nepriame porovnania (MAIC). Tieto dáta sme požadovali doplniť aj do FE modelu. V rámci aktualizácie modelu je potrebné: aktualizovať extrapolácie pre mITT populáciu pre pacientov vo veku 26 rokov a viac, osobitne pre fázu 2 a poolované dáta z fázy 1 + 2. Tiež vykonať bežné extrapolácie bez použitia MCM; doplniť AIC/BIC kritériá pre aktualizované extrapolácie a zdôvodniť výber najvhodnejšej parametrizácie.	DR doplnil aktualizovaný model.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .

#### Výzva na opravu číslo 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 30.08.2023	Dátum odpovede:	
<b>Zmeny vo farmako-ekonomickej časti modelu</b>		
1. Podatť vyjadrenie k výberu adjustovaného porovnania voči SCh.	DR by preferoval neadjustované porovnanie, kvôli zmene cieľovej populácie zo ZUMA-3 na populáciu bližšiu populácii zo štúdie INOVATE aplikovaním adjustácie na dáta zo ZUMA-3.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Rozdielnosť populácii medzi štúdiami ZUMA-3 a INOVATE je dôvod, prečo je adjustáciu potrebné vykonať. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 5.2.1.
2. Podatť vyjadrenie k zmene hmotnosti použitej v háрку "Background-Dosing calc" na rovnakú ako je použitá v "Controls".	DR zmenu akceptoval.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
3. Podatť vyjadrenie k nastaveniu predpokladu vyliečenia pre komparátory	DR zmenu neakceptoval. DR použil nasledujúce argumenty:	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Podľa modelovania EFS pacienti neostávajú v tomto stave a aj podľa MCM

<p>po troch rokoch a pre zrušenie modelovania kuratívneho efektu pre KTE-X19.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V hodnotení NICE bol aj napriek neistote použitý odhad efektu vyliečenia po 3 rokoch pre komparátory a KTE-X19 aj v scenároch ERG.</li> <li>• V ramene KTE-X19 podstúpil podiel pacientov následnú allo-SCT, čo je dôvod uznania kuratívneho efektu pre komparátory.</li> <li>• DR poukazuje na klinický názor uvedený v záverečnom hodnotení NICE, že pacienti s ALL zväčša relabujú prvý rok a pacienti v remisii po tomto období majú vysokú pravdepodobnosť ostať v zotrúvajúcej remisii.</li> <li>• KM dáta sú spoľahlivé len kým je 10 – 20 % pacientov v riziku a teda vizuálna reprezentácia KM kriviek oproti OS/EFS modelovaniu je zavádzajúca.</li> </ul>	<p>modelovania, aj pre parametrické funkcie väčšina ľudí veľmi rýchlo sprogreduje. Máme za to, že akýkoľvek liečivý účinok KTE-X19 v OS je už obsiahnutý v extrapolácii, nakoľko sa krivky OS pre intervenciu a komparátor v čase nepretínajú. Nevidíme teda dôvod aplikovať kuratívny efekt. Viac informácií uvádzame v časti 5.2.4.</p>
<p>4. Podat' vyjadrenie k zmene extrapolácii použitých pre EFS a OS v ramene KTE-X19, SCh, BLI a PON</p>	<p>DR akceptoval zmenu MCM modelov na parametrické modelovanie. DR v odpovedi opakuje svoj nesúhlas s bodom 3.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme.</b></p>
<p>5. Podat' vyjadrenie k zmene modelovania IO</p>	<p>DR nepovažuje použitie HR za vhodné, nakoľko po jeho aplikácii modelované dáta viac zodpovedajú populácii zo štúdie INOVATE.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme.</b> Rozdielnosť populácii medzi štúdiami ZUMA-3 a INOVATE je dôvod, prečo je adjustáciu potrebné vykonať. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 5.2.1.</p>
<p>6. Podat' vyjadrenie k oprave SMR hodnoty na 4 v modeli</p>	<p>DR uvádza, že Martin, 2010 je zastaralý zdroj a platí iba pre pacientov po allo-SCT, pričom terapia KTE-X19 je jemnejšia. DR odporúča použitie hodnoty 2,2 získanej z váženého priemeru pacientov po allo-SCT so SMR = 4 a zvyšných pacientov so SMR = 1,09.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme čiastočne.</b> Zo zdroju Martin, 2010 je hodnota SMR = 4 až 9. Komisia v konečnom hodnotení preferovala hodnotu SMR = 3 ako stredovú hodnotu medzi navrhovanou 2,2 a 4. Preferujeme použitie hodnoty SMR = 3. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 5.2.4.</p>
<p>7. Podat' vyjadrenie k úprave spôsobu priemerovania mixu komparátorov pre pacientom, ktorým nebola podaná infúzia v ramene KTE-X19 pre ukazovateľ OS.</p>	<p>DR uvádza, že metodológia sa nejaví rôzna od metodológie použitej v základnom scenári. DR považuje zmenu 8. za jedinú zmenu oproti postupu DR v základnom scenári a NIHO.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme.</b> Rozdelenie liečob v 8. bode nie je jediný rozdiel medzi postupmi. Postup DR má metodologické chyby, ktoré majú závažnejší dopad na ICUR ako bod číslo 8. Viac sa k problematike vyjadrujeme v texte v časti 5.2.4.</p>
<p>8. Podat' vyjadrenie k zmene rozdelenia liečob pre pacientov, ktorým nebola podaná infúzia v ramene KTE-X19.</p>	<p>DR uvádza, že je nejasné, prečo nie je dané rozdelenie liečob klinicky hodnoverné a že ide o rozdelenie liečob zo štúdie ZUMA-3, ktoré bolo zároveň akceptované v NICE.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme.</b> Neočakávame, že v celkovej populácii, kde sa vyskytujú aj Ph+ pacienti, žiaden z nich nedostane po zlyhaní KTE-X19 infúzie PON. Klinická hodnovernosť tiež spočíva v indikačnom obmedzení BLI, ktorý je</p>

		na Slovensku indikovaný iba pre Ph-populáciu.
9. Podat' vyjadrenie k úprave spôsobu priemerovania mixu komparátorov pre pacientom, ktorým nebola podaná infúzia v ramene KTE-X19 pre ukazovateľ EFS.	DR uvádza, že metodológia sa nejaví rôzna od metodológie použitej v základnom scenári. DR považuje zmenu 8. za jediné zmenu oproti postupu DR v základnom scenári a NIHO.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Rozdelenie liečob v 8. bode nie je jediný rozdiel medzi postupmi. Postup DR má metodologické chyby, ktoré majú závažnejší dopad na ICUR ako bod číslo 8. Viac sa k problematike vyjadrujeme v texte v časti 5.2.4.
10. Podat' vyjadrenie k úprave hodnoty kvality života pre vyliečených pacientov.	DR uvádza, že predpoklad, že pacienti po vyliečení budú mať rovnakú kvalitu života ako pred vyliečením, je nevhodný. Uvádza, že vo fáze 2 v ZUMA-3 sa zvýšila priemerná hodnota VAS skóre o 32,3 % pre pacientov 24 mesiacov po infúzii oproti základnej hodnote pri vstupe do štúdie. DR poukazuje na to, že hodnota kvality života 0,86 je už nižšia ako hodnota pre všeobecnú populáciu.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Navýšenie priemernej hodnoty VAS skóre môže naznačovať zlepšenie kvality života, avšak nemusí ísť o štatisticky významné zvýšenie. DR tiež nedodal podklady k tomuto navýšeniu, ani ďalšie analýzy kvality života. Na základe chýbajúcich ďalších dôkazov používame metódu zvolenú komisiou v hodnotení NICE, ktorú sme popísali v časti 5.2.5.
11. Podat' vyjadrenie k úprave zníženia kvality života zapríčineného hospitalizáciou počas prípravnej liečby a administrácie KTE-X19.	DR uvádza, že pre konzistentnosť v aplikovaní zníženia kvality života by sa mala používať hodnota odpovedajúca poklesu kvality života pre SCh (-0,02). DR tiež uvádza, že hodnota -0,039 je arbitrárna a pochádza z nesúvisiaceho hodnotenia NICE. DR požaduje použitie zníženia kvality života nie väčšiu ako -0,02.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Meníme zníženie kvality života za hospitalizáciu na -0,02. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 5.2.5.
12. Podat' vyjadrenie k úprave zníženia kvality života zapríčineného allo-SCT.	DR uvádza, že štúdia Felder-Puig, 2006, bola vykonaná na pacientoch vo veku 4 – 18 rokoch, ide teda o pediatrickú populáciu s lepšou prognózou po allo-SCT ako dospelá populácia. DR preferuje originálnu hodnotu zo Sung, 2003, ktorá bola vykonaná na dospelých populácii. DR ďalej dodáva, že v štúdií Feilder-Puig, 2006 je popísaný efekt na kvalitu života allo-SCT po období 1. roku, hlavne v emocionálnom prežívaní.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Viac informácií uvádzame v časti 5.2.5.
13. Podat' vyjadrenie k úprave zníženia kvality života zapríčineného CRS v ramene KTE-X19.	DR uvádza, že to nebola chyba, ale očakávanie súčtu oboch znížení kvality života.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Výpočet stále považujeme za chybný. DR ako dôvod udáva očakávanie súčtu, avšak vo vzorci sa kvalita života násobí sama sebou, a teda je umocnená na druhú, čo nie je súčet. Nevidíme dôvod, aby bola kvalita života započítaná daným spôsobom a ponechávame navrhovanú zmenu.
14. Podat' vyjadrenie k úprave nákladov na čas strávený v nemocnici počas liečby KTE-X19.	DR uvádza, že neexistujú dáta podporujúce túto zmenu a že dĺžka liečby pochádza zo štúdie.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Neupravovali sme dĺžku liečby, ale použitý DRG kód na modelovanie nákladov kvôli ťažkým AE. Podiel pacientov s týmito nákladmi pochádza z podielu pacientov, ktorí zažijú CRS stupňa 3 a viac.

<p>15. Podat' vyjadrenie k úprave počtu dávok pre IO v druhom cykle na 1,65.</p>	<p>DR uvádza, že odhad nie je podložený dátami.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. Odhad bol podložený podielom pacientov, ktorý prerušili liečbu predčasne kvôli remisii zo štúdie INO-VATE, nakoľko pacienti mohli mať zníženú od druhého cyklu po remisii. Viac informácií uvádzame v časti 5.2.6.</p>
<p>16. Podat' vyjadrenie k úprave času zotrvania na liečbe IO.</p>	<p>DR uvádza, že mediánové hodnoty by nemali byť použité a navrhuje prepočítanie mediánu na priemer podľa vzťahu uvedeného v zdroji od Hozo, 2005 [59]. DR navrhuje použitie priemerného počtu cyklov 3,25.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>. Viac informácií uvádzame v časti 5.2.6.</p>
<p>17. Podat' vyjadrenie k úprave času zotrvania na liečbe SCh.</p>	<p>DR uvádza, že mediánové hodnoty by nemali byť použité a navrhuje prepočítanie mediánu na priemer podľa vzťahu uvedeného v zdroji od Hozo, 2005 [59]. DR navrhuje použitie priemerného počtu cyklov 1,75.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>. Viac informácií uvádzame v časti 5.2.6.</p>
<p>18. Podat' vyjadrenie k úprave počítania nákladov pre BLI v 1. cykle.</p>	<p>DR uvádza, že nemôže zmenu plne akceptovať, nakoľko VŠZP nepoužíva DRG, ale prospektívny rozpočet.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. Napriek tomu, že VŠZP používa prospektívne financovanie nemocníc, DRG systém informuje odhady tohto financovania. Zároveň DRG systém predstavuje spôsob odhadnutia nákladov na pacienta v modelovaní bez ohľadu na spôsob financovania nemocníc. DR podobnú argumentáciu akceptoval v bode 23.</p>
<p>19. Podat' vyjadrenie k odstráneniu nákladov na pumpu pri podaní BLI.</p>	<p>DR zmenu akceptoval.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>.</p>
<p>20. Podat' vyjadrenie k oprave zdroju podielu pacientov v konkrétnych cykloch na liečbe BLI.</p>	<p>DR uvádza, že nakoľko väčšina pacientov nedostane allo-SCT, pokračujú s väčšou pravdepodobnosťou na ďalších cykloch BLI, čo je načrtnuté v štúdií Rambaldi, 2020. DR uvádza, že štúdia Stackelberg, 2016 odhaduje, že pacienti budú pokračovať s allo-SCT. Nakoľko väčšina pacientov pokračovať na allo-SCT nebude, DR preferuje hodnotu odhadovanú v Rambaldi, 2020.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme čiastočne</b>. Nakoľko považujeme liečbu BLI ako premostovacia liečbu k allo-SCT, nevieme presne určiť, ktorý zdroj lepšie odzrkadľuje počet cyklov. V štúdií od Stackelberg, 2016 pokračovalo 48 % pacientov na allo-SCT, zatiaľ čo v štúdií Rambaldi, 2020 pokračovalo 9 %. V modeli je pre BLI použitá hodnota 24 %, ktorá je medzi hodnotami uvedenými v oboch zdrojoch. Kvôli neistote preferujeme použiť spriemerované náklady na BLI z oboch zdrojov. Viac informácií uvádzame v časti 5.2.6.</p>
<p>21. Podat' vyjadrenie k oprave spôsobu započítania nákladov za liečivo a administráciu BLI.</p>	<p>DR uvádza, že pri započítaní nákladov na BLI sa nejedná o extra cyklus, a teda sa má započítať 6 cyklov pri použití zdroju Stackelberg, 2016 a 7 cyklov pri použití zdroju Rambaldi, 2020.</p>	<p>Odpoveď <b>neakceptujeme</b>. Tieto náklady sú už v modeli započítané súčtom nákladov za prvý cyklus. Oprava chyby odstraňuje dvojité započítanie týchto nákladov. Viac informácií uvádzame v časti 5.2.6.</p>
<p>22. Podat' vyjadrenie k odstráneniu nákladov na manažment AE encefalopatie.</p>	<p>DR zmenu akceptoval.</p>	<p>Odpoveď <b>akceptujeme</b>.</p>



23. Podat' vyjadrenie k zmene spôsobu započítania tocilizumabu a nákladov na CRS.	DR zmenu akceptoval.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>
24. Podat' vyjadrenie k pridaniu B-bunkovej aplázie do nákladov na AE pre KTE-X19.	DR zmenu akceptoval.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>
25. Podat' vyjadrenie k zarátaniu odpadu pre PON.	DR zmenu akceptoval.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>
<b>Zmeny v časti modelu pre dopad na rozpočet</b>		
1. Podat' vyjadrenie k zmene odhadu počtu pacientov za prvý rok pri modeli dopadu na rozpočet.	DR spoločne pre 1. a 2. bod uvádza, že proces certifikácie nemocníc je veľmi náročný a zložitý a zatiaľ na Slovensku existuje len jedna nemocnica spĺňajúca štandard. Rovnako DR uvádza, že po splnení štandardov trvá samotná certifikácia 2 – 5 rokov. DR tiež poukazuje na to, že počet obyvateľov SR sa znižuje, a teda očakáva aj zníženie počtu pacientov. Z týchto údajov sa DR domnieva, že odhadovaný počet pacientov je nerealistický.	Odpoveď <b>neakceptujeme.</b> Fakt, že na Slovensku je zatiaľ jediná certifikovaná nemocnica na aplikáciu liečby KTE-X19 neovplyvňuje odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu. Tento faktor sa prejaví v penetrácii na trh, ktorú DR akceptoval nižšie v bode 3. Rovnako fakt, že sa znižuje počet obyvateľov, nemusí hneď znamenať zníženie absolútneho počtu incidencie, ktorá môže byť ovplyvnená inými faktormi. NIHO tiež odhaduje približne o 2 pacientov navyše liečených KTE-X19 oproti scenáru DR, čo predstavuje približne navýšenie počtu pacientov o 9 %. Viac informácií uvádzame v časti 6.3.1.
2. Podat' vyjadrenie k zmene odhadu počtu pacientov vstupujúcich do modelu na rozpočet a ich ročného navýšenia.		
3. Podat' vyjadrenie k zmene odhadu podielu liečob pred a po zavedení KTE-X19 v dopade na rozpočet.	DR zmenu akceptoval.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>
4. Podat' vyjadrenie k zosúladieniu modelovania EFS a OS pre farmako-ekonomický model a model dopadu na rozpočet.	DR zmenu akceptoval modelovania EFS a OS pre dopad na rozpočet. DR pripomína, že nesúhlasí so zmenami modelovania EFS a OS pre farmako-ekonomický model.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>
5. Podat' vyjadrenie k zmene zarátavania nákladov pre pacientov z 1. roku v 5. roku v ramene BLI v modeli dopadu na rozpočet.	DR zmenu akceptoval.	Odpoveď <b>akceptujeme.</b>

[59] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol. 2005;5(1). doi:10.1186/1471-2288-5-13