

Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

28054

ATC skupina:

L01XL06

ŠÚKL kód:

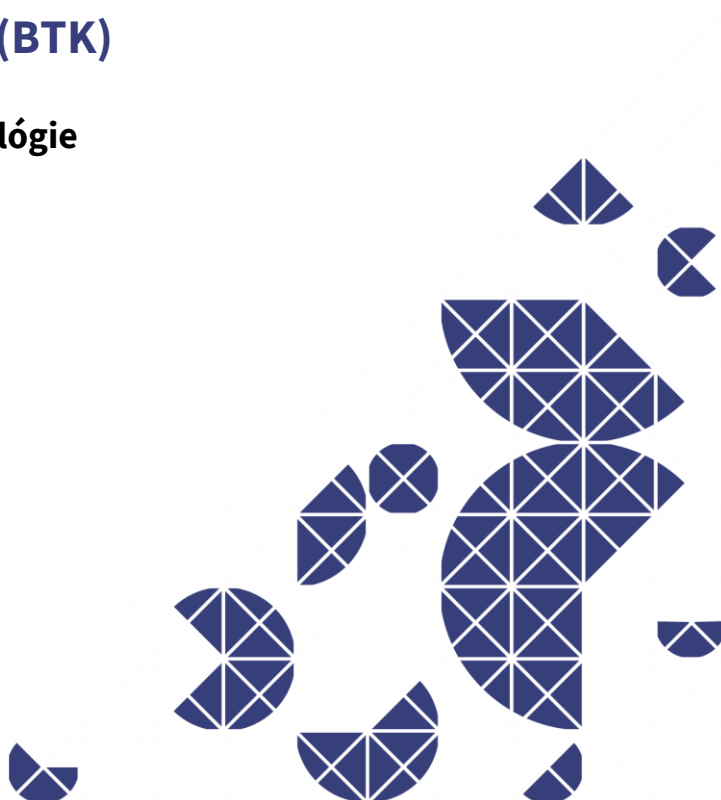
6267D

Publikované dňa:

11.10.2023

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 40B /2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	28
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	28
4.2. Klinická účinnosť.....	29
4.3. Bezpečnosť.....	36
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	39
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	44
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	44
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	44
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	55
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	57
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	59
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	59
6.2. Základný scenár predložený DR	59
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	61
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	64
7.1. Etická analýza	64
7.2. Organizačné aspekty	65
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	66
7.4. Právne aspekty.....	67
8. Zdroje	70
9. Apendix	74
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	74
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	74
9.3. Vstupy patientskych organizácií	77

9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	77
---	----

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Staging podľa Lugano klasifikácie	19
Tabuľka 3: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby.....	23
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	30
Tabuľka 5: Časy dátových analýz štúdie ZUMA-2	32
Tabuľka 6: Výsledky klinických štúdií s KTE-X19 v ukazovateli mortality	35
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ZUMA-2 v ukazovateľoch morbidoty	35
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie ZUMA-2 podľa typu dosiahnutej OR.....	35
Tabuľka 9: Závažné NU v kohorte 2 štúdie ZUMA-2.....	38
Tabuľka 10: Prehľad podielu vyliečených pacientov podľa parametrizácií (KTE-X19) – nastavenie MCM	45
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	47
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	49
Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli – základný scenár	50
Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli – alternatívne nastavenie.....	51
Tabuľka 15: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli – preferované nastavenie NIHO	51
Tabuľka 16: Náklady súvisiace s podaním KTE-X19	52
Tabuľka 17: Náklady na AE	53
Tabuľka 18: Zoznam ostatných nákladov na zdravotnú starostlivosť vstupujúcu do modelu (mesačný prepočet) podľa DR	54
Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR	55
Tabuľka 20: Výsledok nákladovej efektívnosti - NIHO scenár	57
Tabuľka 21: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	57
Tabuľka 22: Predpokladaný počet pacientov s r/r MCL liečených liekom KTE-X19 v rokoch 2023-2028 (scenár podľa DR).....	60
Tabuľka 23: Zastúpenie liekov post BTKi r/r MCL v scenári s kategorizovaným KTE-X19 – (scenár podľa DR)	60
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	60
Tabuľka 25: Predpokladaný počet pacientov s r/r MCL liečených liekom KTE-X19 v rokoch 2023-2028 (scenár podľa NIHO).....	61
Tabuľka 26: Zastúpenie liekov post BTKi r/r MCL v scenári s kategorizovaným KTE-X19 – (scenár podľa NIHO)	62
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO	63

Obrázky

Obrázok 1: Liečebné odporúčania ESMO (2017).....	20
Obrázok 2: Liečebné odporúčania ESMO (2022).....	21
Obrázok 3: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené)	25
Obrázok 4: Consort diagram štúdie ZUMA-2.....	31
Obrázok 5: Základné charakteristiky liečených pacientov (n= 68)	32
Obrázok 6: Abstrakčné kritéria a cesty pacientov zaradených do štúdie SCHOLAR-2	33
Obrázok 7: Základné demografické údaje z populácie SCHOLAR-2	34
Obrázok 8: Porovnanie charakteristík pacientov, váhy vygenerované IPW metódou	34
Obrázok 9: KM krivky zobrazujúce OS pre KTE-X19 (ZUMA-2) a SoC (SCHOLAR-2), IPW analýza.....	36
Obrázok 10: Nežiaduce udalosti pozorované v štúdiu ZUMA-2 k 07/2019 (kohorta 1)	37
Obrázok 11: Výskyt CRS a neurologických NU (kohorta 1)	38
Obrázok 12: Závažné NU vyskytujúce sa aspoň u troch liečených pacientov (kohorta 1)	38
Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene KTE-X19 v ukazovateli OS.....	48
Obrázok 14: Prehľad parametrizácií v ramene SOC v ukazovateli OS (SCHOLAR-2)	48
Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene KTE-X19 v ukazovateli PFS	49

Použité skratky

AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ALL	Akútna lymfoblastická leukémia
AlloSCT	Allogeneous Stem Cell Transplantation – Alogénna transplantácia kmeňových buniek
AraC	Cytarabín
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation - Autológna transplantácia kmeňových buniek
BEN	Bendamustín
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianске informačné kritérium
BOR	Bortezomib
BR	Bendamustín + rituximab
BTkI	Inhibitor Brutonovej tyrozinkázy
CAR T	Chimeric Antigen Receptor - Chimérický Antigénový Receptor
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CNS	Centrálny nervový systém
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CRS	Cytokine release syndrome - Syndróm uvoľnenia cytokínov
DOR	Duration of Response - Trvanie odpovede
DR	Držiteľ registrácie
DRM	Doubly Robust Model - Dvojnásobne robustný model
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation – Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EHA	The European Hematology Association - Európska hematologická asociácia
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer –
EQ-5D-5L	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-VAS	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GI	Gastrointestinálne
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HEM	Hematológ
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
ChT	Chemoterapia
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome - Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami
IO	Indikačné obmedzenia
i.v.	Intravenózna forma
IBR	Ibrutinib
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
IPW	Inverse probability weighting - Inverzné váženie pravdepodobnosti
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
KM	Kaplan-Meierové
KTE-X19	Tecartus
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
LDH	Laktodehydrogenáza
LEN	Lenalidomid
m	medián

MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MCL	Mantle Cell Lymphoma – Lymfóm z plášťových buniek
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index - Medzinárodný prognostický index pre MCL
MM	Multiple myeloma - Mnohopočetný myelóm
MVR	Multivariable regression - Multivariabilná regresia
MRD	Minimal residual disease - Minimálna reziduálna choroba
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
ONK	Onkológ
OR	Objective response – objektívna odpoveď
ORR	Objective response rate – miera objektívnej odpovede
OS	Overall survival – Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Progression-free survival - prežívanie do progresie
PR	Partial response - parciálna odpoveď
PSM	Partition survival model – model rozdeleného prežívania
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
R	Rituximab
R-BAC	Rituximab, bendamustín a cytarabín
R-CHOP	Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón
R-DHAP	Rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatin
r/r	Relapsed/refractory - Recidivujúce/refraktérne
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
sMIPI	Simplified MIPI – zjednodušené MIPI
SoC	Standard of Care - Štandard starostlivosti
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEM	Temsirolimus
VR-CAP	Bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, prednizón
ZIN	Zorginstitut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
WHO	World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia

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 liečby dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK), **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady za balenie** na maximálne ■■■ eur, čo zodpovedá ■■■ zľave.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■), ktorá zníži túto neistotu.

- 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 výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) skóre 0 alebo 1.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Lymfóm z plášťových buniek (MCL - mantle cell lymphoma) je zriedkavý nevyliciteľný podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) so všeobecne agresívnym priebehom. Ochorenie má výrazný fyzický, psychický a finančný dopad na pacientov a ich opatrovateľov. MCL sa spája so zlou prognózou v dôsledku agresívneho klinického priebehu ochorenia a pacienti zvyčajne vyžadujú viacero línii terapie. Napriek vysokej miere počiatkovej odpovede na terapiu prvej línie, takmer všetci pacienti s MCL nakoniec po terapiách prvej línie recidivujú. Podľa odborníka súčasná liečba v podmienkach Slovenska nezodpovedá najnovším poznatkom z konferencií a odborných odporúčaní.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **KTE-X19** = brexukabtagén autoleucel
- Komparátorom je predovšetkým režim **BR** (bendamustín a rituximab), ktorý má mať najvyššie zastúpenie v slovenskej klinickej praxi. Používané sú aj iné režimy (režimy na báze cytarabínu, off-label liečivá ako lenalidomid), ktorých zastúpenie nie je jasné, nedá sa však vylúčiť ich relevantný podiel v klinickej praxi.

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- Liečba KTE-X19 preukazovala účinnosť v liečbe pacientov s relabujúcim/refraktérnym (r/r) MCL v ukazovateľoch ako objektívna miera odpovede (objective response rate, ORR), celkové prežívanie (overall survival, OS), prežívanie bez progresie (PFS, progression-free survival) a trvanie odpovede (duration of response, DOR) v **jednoramennej klinickej štúdii ZUMA-2**. Po mediáne dĺžky sledovania 35,6 mesiaca bola celková ORR v modifikovanej populácii, ktorú bol úmysle liečiť (mITT, z angl. modified intention-to-treat) 91% (95% CI, 81,8 - 96,7), z toho kompletnú odpoveď (CR, z angl. complete response) dosiahlo 68% pacientov (95% CI, 55,2 - 78,5).
 - medián OS (mOS) bol 46,6 mesiaca,
 - medián PFS (mPFS) 25,8 mesiaca, a
 - medián DOR (mDOR) 28,2 mesiaca.

Výsledky ZUMA-2 v ukazovateľoch mortality a morbiditu považujeme za klinicky významné vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s r/r MCL. **Štúdia ZUMA-2 však mala jednoramenný dizajn, neexistujú preto klinické dôkazy priamo porovnávajúce KTE-X19 voči akejkoľvek liečbe.**

- DR v žiadosti predložil nepriame porovnania voči komparátoru vychádzajúce z rôznych metodológií a zdrojov.

Za najviac relevantné považujeme prispôsobené porovnanie OS získané metódou inverzného váženého pravdepodobnosti (IPW), podľa ktorého bol u váženej populácie zo SCHOLAR-2 (analýza dôkazov z reálneho sveta na úrovni pacienta, ktorá predstavuje súčasnú liečbu - komparátora) dosiahnutý mOS [redacted], pri KTE-X19 bol mOS 46,6 mesiaca (95 % CI: 24,9 - nedosiahnuté), odhadované HR [redacted]. Ukazovateľ PFS nebol súčasťou nepriameho porovnania predloženého DR, nakoľko PFS nebol v SCHOLAR-2 hodnotený.

- Bezpečnosť bola hodnotená len v štúdií ZUMA-2. DR nepredložil dôkaz bezpečnosti voči komparátoru. **U každého pacienta, ktorému bol KTE-X19 podaný, sa vyskytla nejaká nežiaduca udalosť (NU), pričom v 99% prípadov sa jednalo o NU 3. a vyššieho stupňa.** Syndróm uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) tretieho a vyššieho stupňa sa vyskytol u 15% pacientov a neurologické príhody ≥ 3 . stupňa u 31% pacientov.
- Kvalita života bola hodnotená len v štúdií ZUMA-2; interpretácia dlhodobého účinku liečby KTE-X19 na kvalitu života je problematická najmä z dôvodu vysokého počtu chýbajúcich dát.
- **Validita štúdie ZUMA-2 je spojená s neistotou vyplývajúcou z jednoramenného, nezaslepeného, nerandomizovaného dizajnu a nízkeho počtu vybraných účastníkov**, ktorých charakteristiky zrejme nebudú plne reflektované u pacientov liečených v klinickej praxi. Výsledky poukazujú na výrazné zlepšenie prežívania najmä u pacientov, ktorí dosiahli CR, avšak predpoklad, že u podskupiny pacientov bude liečba KTE-X19 viesť k celoživotnej remisii, je vzhľadom na dostupné dáta veľmi neistý.
- **Nepriame porovnanie je spojené s vyššou neistotou** inherentnou pre neukotvené nepriame porovnania založené na dátach z nerandomizovaných štúdií; okrem toho sa jedná o porovnanie s mixom komparátorov, ktorých presné zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku nie je známe a nemusí reflektovať skutočnosť.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:

- **KTE-X19 pri požadovanej výške úhrady 393 724,79 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol ICUR voči SOC vo výške [redacted] eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 181 086,42 eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok KTE-X19 voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje KTE-X19 ICUR voči SOC vo výške 313 961,44 eur / QALY, pričom prahová hodnota je 181 086,42 eur.** KTE-X19 dosahuje klinický prínos voči komparátoru SOC ([redacted]). Aby KTE-X19 bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 393 724,79 eur.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s 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 [redacted] %), ktorá zníži túto neistotu.
- Neistota vyplýva najmä z dôvodov, že DR v ekonomickom modeli používa porovnanie s mixom intervencií, ktorých reálne zastúpenie v klinickej praxi je nejasné. Zároveň prínosy intervencií modeluje na základe jednoramennej, otvorenej štúdie ZUMA-2, čo generuje vysokú mieru neistoty z hľadiska skreslenia výsledkov. Pacienti v štúdií Zuma-2 boli podľa CADTH všeobecne zdravší, ako očakávajú vo všeobecnej populácii. Ďalej prínosy vstupujúce do modelu sú modelované na základe celkového prežívania a prežívania bez progresie pacientov všeobecne mladších, ako predpokladáme v klinickej praxi na SR (vek 63 vs 68 rokov).

Dopad na rozpočet:

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za KTE-X19 v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad KTE-X19 vo výške ■■■ eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku KTE-X19.

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 štúdií 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 <2

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

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

¹ 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. Je liečivo brexukabtagén autoleucel (liek Tecartus) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Spĺňa liečivo brexukabtagén autoleucel (liek Tecartus) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva brexukabtagén autoleucel (liek Tecartus)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) • MKCH-10²: C83.1- • MeSH³: Mantle Cell Lymphoma Populácia podľa EMA: • Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov: - s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). • Hradená liečba sa môže indikovať v certifikovanom pracovisku. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEM, ONK.
Intervencia (z angl. Intervention)	• Tecartus (brexukabtagén autoleucel, autológne anti-CD19-transdukované CD3+ bunky) je inovatívny liek z kategórie génových terapií, obsahujúci suspenziu pacientovi vlastných T buniek, ktoré produkujú chimérický antigénový receptor (CAR) schopný rozpoznávať CD19 antigén (=anti-CD19 CAR-T bunky) na povrchu nádorových B buniek, a tak ich eliminovať. • Liek je balený v jednom infúznom vaku, ktorý celkovo obsahuje bunkovú infúziu disperziu s cieľovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti (rozsah: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$

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

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

	buniek/kg) s maximálne 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami suspendovanými v roztoku Cryostor CS10. Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml infúznej disperzie. • MeSH: brexucabtagene autoleucel
Komparátor (z angl. Control)	• Bendamustín je cytostatikum, ktoré blokuje rast nádorových buniek tzv. alkyláciou. Podáva sa parenterálne ako krátkodobá infúzia, buď v monoterapii, alebo s rituximabom. • Rituximab je chimérická monoklonálna protilátka viažuca sa na proteín CD20, ktorý sa nachádza predovšetkým na povrchu B buniek, spôsobujúc tak ich zánik. Podáva sa takisto intravenózne, pod dohľadom zdravotníckych pracovníkov kvôli možným vedľajším účinkom. MeSH: Bendamustine Hydrochloride, Rituximab
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • ORR (ORR objective response rate; objektívna odpoveď) • DOR (duration of response; trvanie odpovede) Kvalita života • HRQoL merané cez EQ-5D⁴
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴EQ-5D = Európsky zdravotný dotazník kvality života - 5 dimenzií - je dotazník hodnotiaci 5 dimenzií zdravia: mobilitu, starostlivosť o seba, bežné činnosti, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresiu. Pre každú dimenziu je účastník požadovaný o trojstupňové hodnotenie svojho zdravia v aktuálny deň: "žiadne problémy" (1), "určité problémy" (2), "extrémne problémy"

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, CADTH⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

⁶ 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. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (DS) a kontrolované druhým (MJ). Dáta pre ekonomickú časť boli spracované jedným hodnotiteľom (AB) 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 dňa 9.6.2023.

V rámci zapojenia odborníkov sme kontaktovali zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a klinického odborníka s väčšou skúsenosťou v liečbe MCL. Do hodnotenia sa zapojil jeden z oslovených odborníkov.

Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili päť patientskych organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko, Združenie pacientov s hematologickými malignitami,

Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna slovenská patientska organizácia, preto sme čerpali zo vstupu patientskej organizácie Lymphoma Action, ktorá sa zapojila do hodnotenia pre NICE a zo vstupu pacienta so skúsenosťou s predmetným liečivom, ktorý poskytol pre CADTH.

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 poistení 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 odporúčime 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)

Lymfóm z plášťových buniek (MCL - mantle cell lymphoma) je zriedkavý nevyliciteľný podtyp B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) so všeobecne agresívnym, hoci heterogénnym klinickým priebehom [1]. Vzniká malígnou transformáciou B lymfocytov na vonkajšom okraji folikulu lymfatickej uzliny (plášťová zóna) [2]; postihnuté B lymfocyty rastú nekontrolovaným spôsobom a hromadia sa v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo v krvi. MCL sa spája so zlou prognózou v dôsledku agresívneho klinického priebehu ochorenia a pacienti zvyčajne vyžadujú viacero línii terapie [1]. Napriek vysokej miere počiatovej odpovede na terapiu prvej línie, takmer všetci pacienti s MCL nakoniec po terapiách prvej línie recidivujú. Podľa aktualizácie WHO (Svetová zdravotnícka organizácia, z angl. World Health Organization) z roku 2016 sa MCL rozdeľuje do dvoch hlavných podskupín s odlišnými klinickými a molekulárnymi vlastnosťami: nodálny (uzlinový) MCL a leukemický, nenodálny MCL [3]. Nenodálny MCL sa odlišuje indolentnou formou a lepšou prognózou, objavuje sa však len menej než u štvrtiny prípadov MCL [4].

Včasnú štádiu ochorenia (štádium I-II) je definované postihnutím jednej alebo dvoch oblastí lymfatických uzlín, alebo extranodálnych miest, lokalizovaných na rovnakej strane bránice. U pacientov s MCL sa často diagnostikuje pokročilé ochorenie (štádium III alebo IV podľa Lugano klasifikácie), ktoré sa vyznačuje agresívnym klinickým priebehom. Títo pacienti majú generalizovanú lymfadenopatiu a extranodálne postihnutie krvi, kostnej drene, sleziny a gastrointestinálneho traktu (15 % až 30 %). Zriedkavo (< 1 %) môže byť iniciálne prítomné postihnutie centrálného nervového systému (CNS) [1].

MCL predstavuje približne 5 až 7 % malígnych lymfómov v západnej Európe. Odhadovaná ročná incidencia MCL je približne 1 až 2 prípady na 100 000 obyvateľov Európy [5]. K 30. júnu 2021 bolo na Slovensku dispenzarizovaných 191 dospelých pacientov s MCL, čo svedčí o prevalencii 3,498 na 100 000 osôb. V roku 2020 bolo novodiagnostikovaných 45 pacientov, incidencia na Slovensku teda predstavuje 0,824 na 100 000 osôb/rok. 65 pacientov malo relaps/refraktérne (r/r) ochorenie (34,04% podiel zo všetkých dispenzarizovaných dospelých pacientov s MCL), čo predstavuje prevalenciu r/r MCL 1,191 na 100 000 osôb [6].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Približne 85 % pacientov s MCL má charakteristickú genetickú léziu, ktorá zahŕňa chromozóm 11 a chromozóm 14. Nazýva sa to "recipročná translokácia" a označuje sa skratkou t(11;14). Výsledkom tejto translokácie je výmena krátkych úsekov chromozómu 11 a chromozómu 14. K výmene dochádza v mieste génu cyklínu D1 na chromozóme 11 a v mieste génu, ktorý riadi tvorbu molekúl protilátok na chromozóme 14. Translokácia t(11;14) spúšťa nadprodukciiu cyklínu D1, proteínu, ktorý spôsobuje delenie a rast nádorových buniek. Nadprodukcia proteínu

cyklínu D1 vedie k nahromadeniu veľkého počtu buniek MCL. Túto translokáciu možno považovať za hnaciu silu ochorenia, ktorá pravdepodobne dopĺňa ďalšie genetické defekty vedúce k rozvoju MCL. U malej časti pacientov t(11;14) nie je prítomná; nadmerná produkcia cyklínu D1 je u väčšiny týchto pacientov spôsobená inými genetickými zmenami. Zriedkavo MCL vzniká v dôsledku nadmernej expresie iných cyklínových génov (napr. cyklínu D2 a cyklínu D3) [7].

MCL je vo výraznej väčšine prípadov diagnostikovaný u pacientov vo vyššom veku, mediánový vek v čase diagnózy je 68 rokov. K rizikovým faktorom sa radí okrem veku aj pohlavie, keďže v 75% prípadov sú postihnutí muži [4]. Prognóza ochorenia sa líši na základe klinických a laboratórnych parametrov.

Horšia prognóza pacienta s MCL je vyjadrená vyšším prognostickým skóre, tzv. MIPI (Medzinárodný prognostický index pre MCL, z angl. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), ktoré bolo vytvorené Európskou pracovnou skupinou pre MCL pre odhadovanie prognózy pacientov s MCL v prvej línii. Zahŕňa v sebe štyri nezávislé faktory:

- vek
- výkonnostný stav podľa ECOG (Východná kooperatívna onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
- hladinu laktátdehydrogenázy (LDH)
- počet leukocytov v krvi.

Vzniklo stratifikáciou pacientov z klinických skúšaní do prognostických skupín s nízkym, stredným a vysokým rizikom podľa dosiahnutého celkového prežitia (OS, z angl. overall survival). Keďže má relatívne komplikované hodnotenie, vytvorila sa pre bežnú prax jednoduchšia forma, sMIPI (z angl. simplified MIPI)/(nízke riziko: 0 – 3, stredné riziko: 4 – 5, vysoké riziko: 6 – 11 bodov). MIPI a s-MIPI možno doplniť indexom Ki-67 hodnotiacim proliferáciu aktivitu nádorových buniek, čím sa získa biologický MIPI, ktorý spresnil hodnotenie prognózy obzvlášť u mladších pacientov s vysokorizikovým ochorením [4, 3]. Vyššie riziko pacienta je výsledkom vyššieho veku, horšieho výkonnostného stavu podľa ECOG, vyššieho množstva laktátdehydrogenázy a leukocytov v krvi a vysokej hodnoty proliferatívneho indexu Ki-67 ($\geq 30\%$) [8].

Na prognózu vplývajú aj histologické a morfológické vlastnosti tumoru: blastoidná a pleomorfná cytomorfológia sa spája s horšou prognózou. Na prognózu negatívne vplývajú aj genetické špecifiká MCL zistené pri imunohistochemii, predovšetkým mutácia TP53 alebo vysoká expresia p53 [4].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [7]

Keďže väčšina pacientov má v čase diagnózy pokročilé klinické štádium (III./IV. štádium podľa Lugano klasifikácie), zasiahnuté bývajú viaceré lymfatické uzliny ako aj iné orgány v tele. K postihnutiu kostnej drene, pečene a gastrointestinálneho (GI) traktu dochádza relatívne skoro v priebehu ochorenia. Jedným z prejavov je tzv. mnohopočetná lymfomatoidná polypóza; polypy zväčša postihujú tenké aj hrubé črevo. MCL sa môže v zriedkavých prípadoch rozšíriť do mozgu, pľúc a miechy.

Asi u tretiny pacientov s MCL sa vyskytuje tzv. „B symptomatológia“ (úbytok hmotnosti, horúčka, nočné potenie). Medzi ďalšie prejavy patrí nevoľnosť a/alebo vracanie, tráviace ťažkosti, bolesti brucha alebo nadúvanie, pocit "plnosti" alebo nepohodlie v dôsledku zväčšených mandlí, pečene alebo sleziny, tlak alebo bolesť v dolnej časti chrbta, ktorá sa často šíri po jednej alebo oboch nohách, alebo únava z rozvíjajúcej sa anémie.

Bežné sú hematologické komplikácie plynúce z progredujúceho ochorenia:

- cytopénie (znížené počty krvných teliesok): neutropénia (nedostatok neutrofilov - typ bielych krviniek), anémia (nedostatok červených krviniek) a/alebo trombocytopenia (nedostatok krvných doštičiek); vyplývajú z infiltrácie kostnej drene a vytlačenia normálnych krvotvorných buniek rastúcimi bunkami lymfómu;
- leukocytóza (vysoký počet bielych krviniek) je sprievodným javom v prípade, ak sa choroba rozrastá v periférnej krvi, t. j. v tepnách a žilách, čím vzniká leukemická fáza ochorenia.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)[4, 5, 9]

Podozrenie na MCL a iné lymfómy majú jedinci s lymfadenopatiou (zväčšenie lymfatických uzlín), splenomegáliou (zväčšenie sleziny), cirkulujúcimi aberantnými lymfoidnými bunkami a/alebo nevysvetliteľnými GI symptómami.

Diagnóza by mala byť založená na chirurgickej vzorke, najlepšie je ju stanoviť na základe biopsie postihnutej lymfatickej uzliny. Vzorky odobraté inými diagnostickými procedúrami ako napríklad FNAB (aspiračná biopsia tenkou ihlou, z angl. fine needle aspiration biopsy) sú pre spoľahlivé vyhodnotenie menej vhodné. Len veľmi malá časť diagnóz sa stanovuje na základe morfológie lymfocytov, pretože sú značne heterogénne.

Diagnóza MCL sa stanoví, ak imunohistochemické vyšetrenie tkaniva preukáže, že lymfómové bunky:

- majú povrchové markery buniek B (imunofenotyp CD5 β , CD19/20 β)
- nadmerne exprimujú proteín cyklín D1 v bunkách
- obsahujú translokáciu t(11;14).

U vzácnych, cyklín D1 negatívnych prípadov, napomáha stanoveniu diagnózy detekcia markera Sox-11.

Stanovenie štádia ochorenia (tzv. staging) sa vykonáva podľa Lugano klasifikácie (modifikácia predošlej klasifikácie Ann Arbor, pozri Tabuľka 2). Označenie E pre extranodálne ochorenie je relevantné len pre obmedzené extranodálne ochorenie bez postihnutia uzlín (I_E) alebo u pacientov s ochorením v štádiu II a priamym rozšírením do neuzlinového miesta (II_E). Označenie E nie je relevantné pre pacientov v pokročilom štádiu ochorenia. Bulk označuje konglomerát uzlín o veľkosti 5-10 cm, pričom štádium II „bulky“ môže byť označené za obmedzené alebo pokročilé v závislosti od výsledkov histológie a iných prognostických faktorov. Keďže liečba sa môže líšiť v závislosti od štádia ochorenia, úvodný staging by mal byť dôkladný, najmä v zriedkavých prípadoch „non-bulky“ štádia I a II (pozri Tabuľka 2). Na určenie rozsahu ochorenia sa okrem biopsie a fyzickej examinácie vykonávajú laboratórne krvné testy a zobrazovacie vyšetrenia tela (CT [počítačová tomografia, z angl. computer tomography] krku, hrudníka, brucha a panvy). V prípade nevysvetliteľných neurologických abnormalít, ako aj v prípade potvrdenia blastoidného variantu, sa odporúča vykonať lumbálnu punkciu.

Hematopatológ ďalej určí morfológický variant. Pri blastoidnom a pleomorfnom variante sú bunky väčšie a rastú a delia sa rýchlejšie, priebeh je preto agresívnejší a liečba náročnejšia. Blastoidný variant MCL môže byť prítomný pri diagnóze alebo sa môže objaviť v priebehu času.

Diferenciálna diagnostika sa opiera o diskriminačné markery plynúce z morfológie, imunofenotypu a genomických vlastností MCL. Je potrebné odlíšiť MCL od iných hematologických malignít ako chronická lymfocytická leukémia, folikulárny lymfóm a lymfóm z B-buniek marginálnej zóny. Blastoidný variant MCL sa môže podobáť na veľkobunkový lymfóm B-buniek a lymfoblastický lymfóm.

Podľa klinického odborníka prebieha diagnostika zvyčajne na ambulantných hematologických/onkologických pracoviskách a podlieha štandardnému diagnostickému procesu. Definitívna diagnóza sa určí histopatologickým vyšetrením tkaniva (lymfatická uzlina alebo iné tkanivo), prípadne vyšetrením kostnej drene alebo periférnej krvi (prietoková cytometria/trepanobiopsia/genetické vyšetrenie).

Tabuľka 2: Staging podľa Lugano klasifikácie

Štádium	Oblasť postihnutia
Obmedzené	
Štádium I / I _E	jedna oblasť lymfatických uzlín alebo jeden extranodálny orgán (IE)
Štádium II / II _E / „bulky“	dve alebo viac oblastí lymfatických uzlín alebo lokalizované extranodálne tkanivo/orgán (IIE) na tej istej strane bránice, prípadne aj s „bulky“ postihnutím
Pokročilé	
Štádium III	Oblasti lymfatických uzlín alebo lymfoidné štruktúry (napr. týmus, Waldeyerov prstenec) na oboch stranách bránice
Štádium IV	Difúzne alebo diseminované postihnutie extralymfatických orgánov s postihnutím uzlín alebo bez neho

Zdroj: [9]

Liečba pacienta (A0025)

Celková liečba MCL je popísaná v publikácii MUDr. Drgoňu (2017) [10]:

Prvá línia liečby MCL

Odvíja sa od histologického typu MCL (blastoidný, klasický, pleomorfny, malobunkový) a jeho klinického správania (indolentný, agresívny), rozsahu ochorenia, klinického stavu pacienta (závažné komorbidity).

- Limitované ochorenie (klinické štádium I a II) sa odporúča liečiť chemoimunoterapiou s rádioterapiou alebo sa aplikuje iba rádioterapia
- Liečba pri pokročilom ochorení (klinické štádium III a IV) závisí od schopnosti pacienta podstúpiť intenzívnu liečbu. Intenzívna liečba je indikovaná zvyčajne u pacientov bez vážnych komorbidít vo veku do 65 rokov. V tejto skupine pacientov je štandardom podávanie chemoimunoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón) s alternujúcim režimom obsahujúcim cytozínarabinozid, ktorá vyústi do vysokodávkovanej chemoterapie s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek.
- Starším pacientom alebo pacientom s vážnou komorbiditou sa pri pokročilom MCL odporúča podávanie R-CHOP, BR (bendamustín, rituximab) alebo VR-CAP (bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, prednizón), prípadne kombinácia rituximab, bendamustín, bortezomib. Efekt pridania/alternácie cytozínarabinozidu je priaznivý podobne ako v skupine mladších pacientov. Udržiavacia liečba rituximabom po dosiahnutí aspoň parciálnej remisie po prvoliniovom režime R-CHOP sa odporúča s cieľom predĺženia PFS (prežívanie bez progresie, z angl. progression-free survival).

Liečba refraktérneho a relabovaného (R/R) MCL

Využíva sa viacero režimov v závislosti od výkonnostného stavu pacienta a predchádzajúcich liečebných režimov. Vzhľadom na narastajúcu rezistenciu pri opakovaných relapsoch sa skúma potenciál viacerých molekúl, ktoré v predklinickom a klinickom výskume preukazujú účinnosť v liečbe r/r MCL. Aktuálne sa v liečbe používajú ibrutinib (IBR), temsirolimus (TEM), bortezomib (BOR) a lenalidomid (LEN). Okrem monoterapie sa uvedené lieky používajú alebo skúmajú v kombináciách a niektoré z nich sa posúvajú do včasných liečebných línií. MCL môže slúžiť ako príklad ochorenia s potenciálom pre úspechy liečebných stratégií bez použitia klasickej chemoterapie.

Medzinárodné odporúčania ESMO [5, 11]

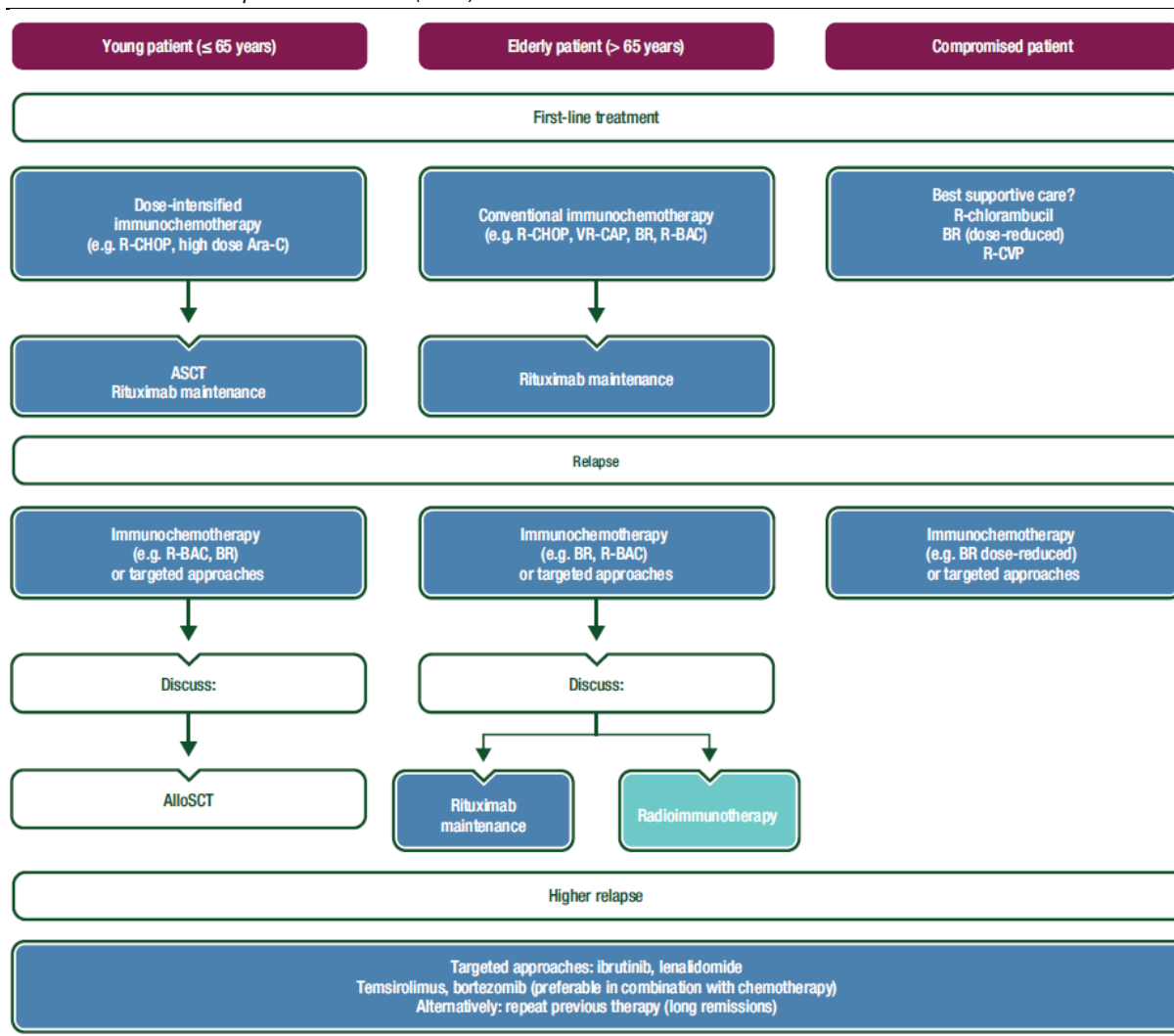
Detailnejšie popísané sú možnosti liečby v situácii r/r MCL v medzinárodných odporúčaníach ESMO z roku 2017 (Obrázok 1) [5]. Nové prístupy dostupné po zlyhaní inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi), ako CAR-T génová terapia (Tecartus), sa spomínajú len v E-learningovom module ESMO z roku 2022 (Obrázok 2), ktorý DR uvádza vo FER [1,11].

Na identifikáciu dôležitých prognostických faktorov sa odporúča zopakovať biopsiu.

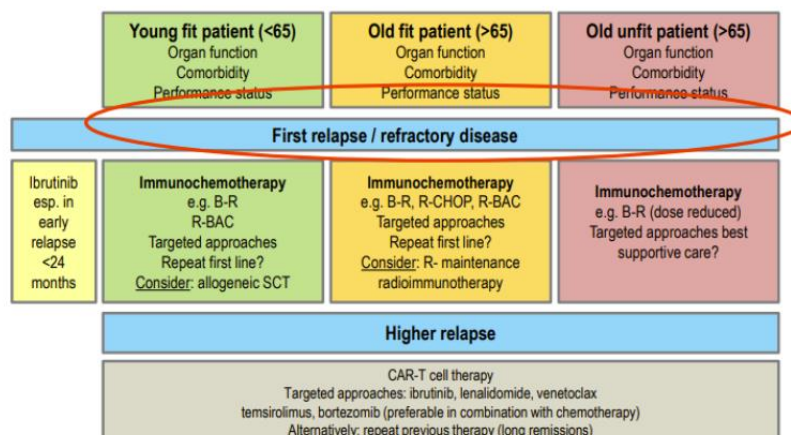
Výber záchranej liečby (salvage treatment) závisí od účinnosti predchádzajúcich režimov, v prípade úspešného dosiahnutia dlhodobej remisie v minulosti je možné zopakovať liečbu.

- Pri neskorých relapsoch je preferovanou možnosťou imunochemoterapia.
- Pri skorých relapsoch (<12-24 mesiacov) by sa mala uprednostniť neskrížená rezistentná schéma (non-cross resistant scheme)- režimy obsahujúce bendamustín (BEN) alebo vysokodávkový cytarabín (AraC), napr. R-BAC (rituximab, bendamustín a cytarabín) po CHOP alebo naopak. Rituximab (R) sa má pridať, ak predchádzajúca schéma obsahujúca protilátky (antibody-containing scheme) dosiahla trvanie remisie > 6 mesiacov.
- V prípadoch skorých relapsov ako aj v refraktérnych prípadoch by sa mali dôkladne zvážiť novšie ciele prístupy (IBR, TEM, BOR, LEN). Spomedzi registrovaných liečiv dosahuje IBR najvyššiu mieru odpovede a v niektorých prípadoch aj dlhodobé remisie, ale skoré relapsy vykazujú veľmi agresívne znaky. Ak existujú kontraindikácie liečby IBR, najmä vysoké riziko krvácania, LEN (najlepšie v kombinácii s R) môže v niektorých prípadoch dosiahnuť pokračujúcu remisiu. TEM a BOR sa ukázali ako účinné, ale mali by sa prednostne aplikovať v kombinácii s chemoterapiou (ChT) na základe štúdií fázy II/III.
- Po zlyhaní inhibítora BTK, t.j. v 3. a vyššej línii liečby (po dvoch a viac relapsoch), ponúkajú CAR T-bunky nový štandard starostlivosti pre vhodných pacientov. Pretrvávajúce remisie boli zaznamenané aj pre nové látky ako glofitamab a pirtubrutinib [11].
- Mladým, zdatným pacientom s relapsom po vysokodávkovej ChT a ASCT (autológna transplantácia kmeňových buniek, z angl. autologous stem cell transplantation) by sa mala ponúknuť alogénna transplantácia (alloSCT, z angl. allogeneic stem cell transplantation), ak je k dispozícii darca. U mladších pacientov dosiahla alloSCT dlhodobé remisie a je potenciálne kuratívna.

Obrázok 1: Liečebné odporúčania ESMO (2017)



Obrázok 2: Liečebné odporúčania ESMO (2022)



R, Rituximab; B-R, Bendamustine-Rituximab; R-CHOP, Rituximab/Cyclophosphamide/Doxorubicin/ Vincristine/Prednisone;
VR-CAP, Bortezomib/Rituximab/Cyclophosphamide/Doxorubicin/Prednisone;
R-DHAP, Dexamethason/high-dose Cytarabine/Cisplatin; R-CVP, Rituximab/Cyclophosphamide/Prednisone;
R-BAC, Rituximab/Bendamustine/Cytarabine; SCT, stem-cell transplantation.

ESMO

Zdroj: [1,11]

Klinická prax na Slovensku

Klinický odborník uviedol, že slovenské štandardné postupy na liečbu MCL sú v príprave. Aktuálne sa preto klinická prax na Slovensku riadi ESMO/EHA odporúčaniami z roku 2017. Nakoľko však od ich vydania došlo k viacerým významným zmenám, najmä v liečbe r/r MCL (vrátane dostupnosti použitia BTKi a CAR T- bunkovej terapie), odborníci vychádzajú aj z poznatkov z konferencií a amerických NCCN odporúčaní.

Štandardnou intervenciou používanou v 2. línii liečby je BTKi- ibrutinib; v prípade nemožnosti liečby ibrutinibom je možné podanie imunochemoterapie, pričom vymenúva niekoľko ChT režimov- Bendamustín + rituximab (BR); bendamustín, AraC, rituximab (R-BAC); bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, prednison (VR-CAP). Po druhom relapse, t.j. v 3.línii liečby, prichádzajú do úvahy režimy, ktoré neboli použité v predchádzajúcich líniiach, prípadne lenalidomid (off label), bortezomib, venetoklax (off label). Zároveň nám potvrdil, že v kontexte predmetnej indikácie je v najvyššej miere používaná kombinácia BR a retreatment (opakovaná liečba) ibrutinibom nemá význam. U mladých pacientov po autológnej SCT sa zvažuje alogénna SCT, jedná sa však len o veľmi nízke počty pacientov.

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, 12]

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 MCL pozostáva z jedného infúzneho vaku, ktorý obsahuje bunkovú infúziu disperziu CAR-pozitívnych životaschopných buniek suspendovaných v roztoku Cryostor CS10. Cieľová dávka je 2×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek na kg telesnej hmotnosti (rozsah: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buniek/kg) s maximálne 2×10^8 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.

DR musí podľa EMA (Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency) zabezpečiť, že sa Tecartus bude dodávať len nemocniciam a pridruženým centrá, ktoré sú kvalifikované, a že zdravotnícki pracovníci zapojení do liečby pacienta absolvovali vzdelávací program. DR vo 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 KTE-X19: [12, 13, 14]

V tejto časti uvádzame predpokladaný priebeh indikácie pacienta podľa odpovede DR na žiadosť o súčinnosť č. 1. Popis podania liečby čerpáme zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) a zdrojov, ktoré uvádza DR vo FER.

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) [15].

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, bolo to asociované so signifikantne zníženým OS a PFS:
Očakávaná dĺžka života	>6-8 týždňov	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík.
Vysoká tumorová záťaž	Potrebné posúdenie prínosov a rizík	Vysoká nádorová záťaž pri B-ALL a DLBCL je rizikovým faktorom zlyhanie liečby a vyššej toxicity.
Malígne ochorenie v anamnéze	Absencia aktívneho malígneho ochorenia vyžadujúceho liečbu (okrem nemelanómového karcinómu kože alebo <i>in situ</i> karcinómu).	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík.
Alogénna transplantácia kostnej drene v anamnéze	Nie je kontraindikáciou	Nie je kontraindikáciou ak pacient nie je na imunosupresii, u ALL môže zvýšiť riziko CAR-T toxicity.
Predchádzajúce liečby zamerané na antigénový cieľ CAR-T (bišpecifické protilátky, predchádzajúce CAR-T)	Nie je kontraindikáciou, antigénovú negatívitu 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	Akkoľvek 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: [15]

Po odsúhlasení liečby predloží poskytovateľ zdravotnej starostlivosti (certifikované pracovisko, s ktorým bude uzatvorená tzv. *Rámcová zmluva o dodávke produktov autológnej bunkovej terapie*) objednávku na autológny produkt prostredníctvom webového sídla DR (služba Kite Konnect), čím sa začne proces prípravy pacientovi vlastných CAR-T buniek. Uvedú sa cieľové dátumy dodania buniek príslušného pacienta spoločnosti Gilead, cieľové dátumy výroby autológnej bunkovej terapie a ich dodania Poskytovateľovi a požadované pracovisko pre dodanie. 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 ($\leq -150^\circ\text{C}$), v takejto forme je stabilný jeden rok. Pred liečbou sa musí pacientovi podať režim lymfodeplečnej chemoterapie zložený z cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a fludarabínu 30 mg/m^2 s cieľom vytvorenia priaznivého prostredia pre expanziu a prežívanie CAR-T buniek. 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 premostovaciú liečbu vynechať. Niektorí pacienti s refraktérnym a rýchlo progredujúcim ochorením sú z dôvodu dlhej prípravy lieku nevhodní na liečbu CAR-T bunkami [13].

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.

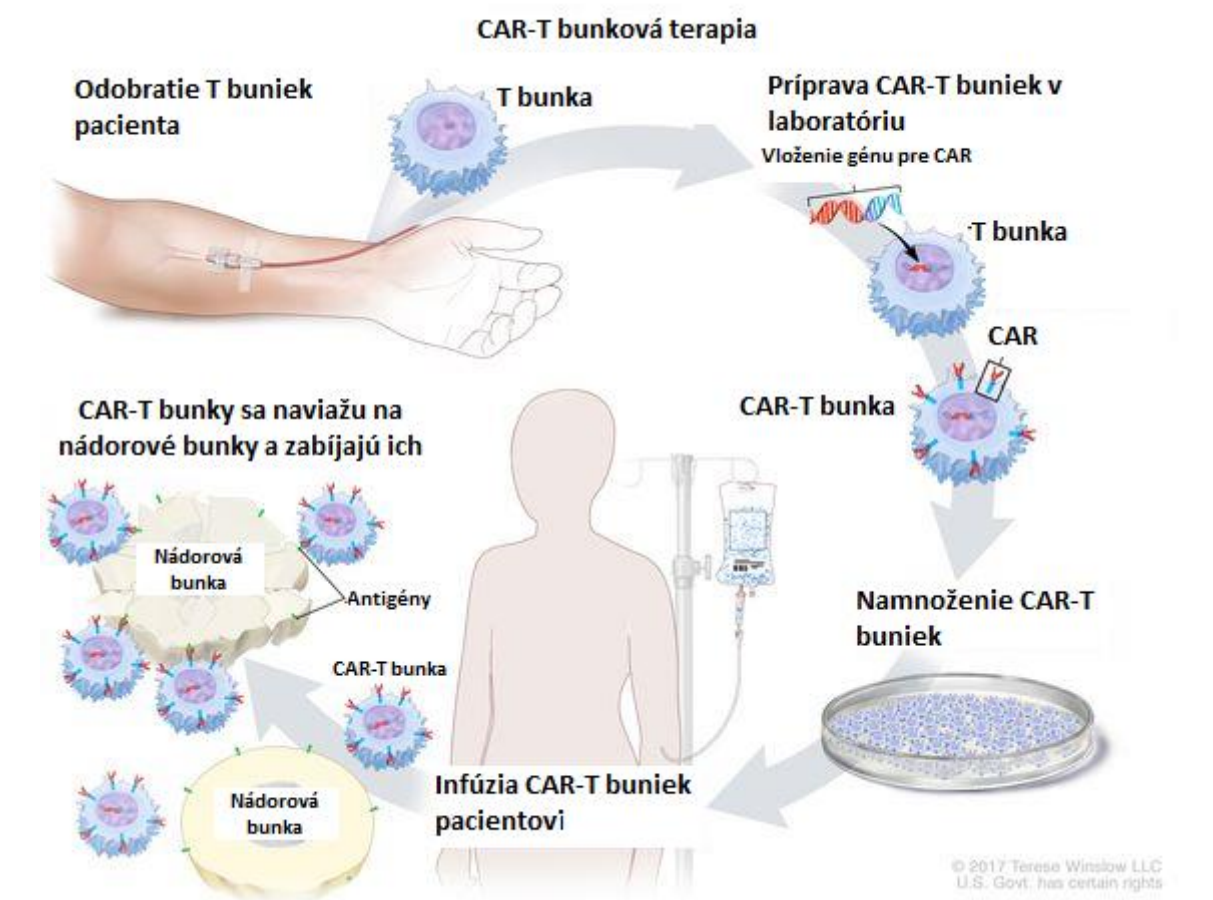
DR opakované podanie lieku Tecartus nepredpokladá, nakoľko takéto použitie by nebolo v súlade s registračnými štúdiami lieku Tecartus. Opodstatnené môže byť len sporadicky v individuálnych prípadoch, kedy rast upravených CAR T buniek pacienta umožní vytvorenie druhého vaku produktu autológnej bunkovej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

Manažment nežiaducich udalostí

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 (NU), taktiež známe ako syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS). Pred podaním infúzie KTE-X19 musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu (inhibitor receptoru interleukínu-6) na použitie v prípade syndrómu uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS), ako aj núdzové vybavenie. Kvalifikované zdravotnícke zariadenie musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky [12].

S ohľadom na možný veľmi rýchly nástup niektorých komplikácií je odporúčané, aby bol pacient prvých 14 dní po podaní lieku hospitalizovaný [15]. 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, neurologických udalostí a iných toxicít súvisiacich s podaním KTE-X19. Vzhľadom na tieto odporúčania a údaje zo štúdie DR predpokladá, že pacient bude následne hospitalizovaný 21 dní po podaní lieku [1].

Obrázok 3: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené)



Zdroj: [16]

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [3, 17]

Tecartus bol schválený v krajinách Európskej únie (EÚ) v predmetnej indikácii MCL dňa 14.12.2020. Podmienečné 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. Dňa 15.11.2022 bolo toto podmienečné povolenie na uvedenie na trh obnovené na ďalší rok. DR sa zaviazal dodať finálne údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti a bezpečnosti liečby z aktuálne prebiehajúcich štúdií do roku 2025. Vyžaduje sa tiež dodanie dlhodobých výsledkov pre menej zastúpené podskupiny v klinickej štúdii: ženy, starších a ťažko chorých pacientov.

Kedže sa v roku 2019 odhadovalo, že ochorenie MCL postihuje približne 0,6 z 10 000 osôb v Európskej únii, jedná sa o liek na ojedinelé ochorenia a 13.11.2019 mu preto bola v tejto súvislosti udelená EMA orphan dezignácia. 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.

V 07/2022 mu EMA udelila odporúčanie aj na liečbu akútnej lymfoblastickej leukémie (ALL)⁷.

Plné znenie aktuálnej indikácie lieku Tecartus v EÚ:

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

⁷ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

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

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL), po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi).

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

3.2.4. Komparátory (B0001)[1, 18, 19]

V zahraničných odporúčaníach sme identifikovali niekoľko možností liečby r/r MCL. Primárnou voľbou záchrannnej liečby pri prvom relapse býva imunochemoterapia, najmä režimy **B-R** (bendamustín s pridaním rituximabu), **R-CHOP** (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizolón s rituximabom) a **R-BAC** (bendamustín a cytarabín s rituximabom). V prípade skorých alebo ďalších relapsov, ako aj pri refraktérnych prípadoch sa odporúča začať s cieľovými prístupmi (IBR, LEN, TEM, BOR).

Podľa dostupných dát o spotrebe predpísaných humánných liekov na území Slovenskej republiky z NCZI sa v praxi pre indikáciu MCL predpisuje v najvyššej miere rituximab (L01FA01), nasleduje cyklofosamid, ibrutinib, doxorubicín a bendamustín. Marginálne zastúpenie má lenalidomod a bortezomib [20].

DR uvádza, že v liečbe pacientov v navrhovanom indikačnom obmedzení (IO) je dostupná na podklade úhrady podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) iba antracyklínová liečba doxorubicínom alebo liečba bendamustínom. Keďže Tecartus v zmysle SPC môže byť indikovaný len po zlyhaní liečby inhibítorom BTK, a zároveň nám klinický odborník potvrdil, že opakované použitie toho istého inhibítora BTK v ďalších líniiach sa nevyužíva, ibrutinib je ako komparátor vylúčený. Antracyklíny (doxorubicín) sú podľa SPC možnou alternatívou, avšak v monoterapii nie sú používané a v kombináčnej terapii je uprednostnená kombinácia BR.

Podľa vstupu klinického odborníka je v 3. línii liečby MCL vhodné využiť liečebný režim, ktorý nebol v predchádzajúcich líniiach použitý. Podľa analýzy limitovanej vzorky pacientov z registra Slolympu má v liečbe r/r MCL najvyššie zastúpenie BR alebo ChT režimy na báze cytarabínu, ako napr. R-DHAP (rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatin). V menšej miere sa podľa odborníka používa rituximab v monoterapii, rádioterapia, kortikoidy či iné off-label liečivá (lenalidimid, bortezomib, venetoklax); ich zastúpenie nie je jasné.

Za relevantné komparátory pre hodnotenie považujeme:

- **Režim BR (bendamustín a rituximab)** – podáva sa v šiestich až ôsmich 28-dňových cykloch [8]. Dávkovanie závisí od plochy tela pacienta (mg/m^2). Jedna dávka bendamustínu je $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ a podáva sa v prvý a druhý deň cyklu, jedna dávka rituximabu je $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ a podáva sa v prvý deň cyklu [1]. Nižšie uvádzame opis jednotlivých liečiv:
 - **rituximab** - chimérická monoklonálna protilátka – viaže sa na proteín CD20, ktorý sa nachádza predovšetkým na povrchu B buniek, spôsobujúc tak ich zánik. Podáva sa intravenózne, pod dohľadom zdravotníckych pracovníkov z dôvodu možných vedľajších účinkov [21]. Lieky Riximyo (ATC L01XC02) a Ruxience (ATC L01FA01) boli povolené v neschválenej indikácii MCL cez skupinové povolenie Ministerstva zdravotníctva na použitie v zdravotníckych zariadeniach od 2.5. do 31.10.2023 [22].
 - **bendamustín** – cytostatikum, blokuje rast nádorových buniek tzv. alkyláciou. Podáva sa parenterálne ako krátkodobá infúzia [23]. Je zaradený do ZKL a plne hradený v ústavnej starostlivosti – v SPC má indikáciu indolentné ne Hodgkinovské lymfómy (NHL) ako monoterapia u pacientov s progredujúcim ochorením počas alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom zahŕňajúcim rituximab [23]. Bendamustín tiež dostal skupinové povolenie Ministerstva zdravotníctva na použitie v zdravotníckych zariadeniach od 1.6. do 30.11.2023 ako prvá línia liečby a r/r fáza indolentných NHL v kombinácii s rituximabom [22].

Komparátorom je predovšetkým režim BR, ktorý by mal mať najvyššie zastúpenie v slovenskej klinickej praxi. Indikované sú aj iné režimy (režimy na báze cytarabínu, off-label liečivá ako lenalidomid), ktorých zastúpenie nie je jasné, nedá sa však vylúčiť ich relevantný podiel v klinickej praxi.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **ibrutinib** - inhibítor Brutonovej tyrozinázy (BTK) – je zaradený do ZKL s indikačným obmedzením (IO); podľa SPC aj IO indikovaný v monoterapii na liečbu r/r MCL [24]. Keďže je to jediný na Slovensku dostupný liek zo skupiny inhibítorov BTK na liečbu v indikácii r/r MCL, pričom Tecartus v zmysle SPC môže byť indikovaný na liečbu len po použití inhibítora BTK, nemôže byť ibrutinib použitý ako komparátor pre Tecartus.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

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 € [1].

Úhrada a kategorizácia v Anglicku a v Českej republike:

- V Anglicku nie je Tecartus štandardne hrazený vzhľadom na vysokú mieru neistoty predložených dôkazov. NICE vydal 02/2021 pozitívne odporúčanie na liečebné použitie autológných anti-CD19-transdukovaných CD3+ buniek (brexucabtagene autoleucel) v indikácii r/r MCL po predchádzajúcej liečbe BTKi z *Cancer Drug Fund* po splnení kritérií predložených v rámci *managed access agreement (MAA)*. DR sa zaviazal dodať ďalšie dáta k prehodnoteniu do 02/2025 [25].
- V ČR je Tecartus podávaný v ústavnej starostlivosti, poistenec sa na úhrade lieku nepodieľa [26].

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, 3]

Podľa DR by schválenie liečby KTE-X19 pre pacientov s r/r MCL po absolvovaní dvoch predchádzajúcich línií systémovej liečby vrátane inhibítora BTK malo naplniť existujúcu neuspokojenú medicínsku potrebu, keďže sa jedná o skupinu pacientov s celkovo zlou prognózou. Život s ochorením MCL je spojený s chronickou záťažou vyplývajúcou zo symptómov postihujúcich viaceré orgány v tele a recidíva po liečbe BTKi implikuje vyčerpanie schválených možností liečby so stanovenou účinnosťou a bezpečnosťou. Zvyčajne sú títo pacienti ďalej liečení režimami, ktoré už dostali v predchádzajúcich líniách a na ktorých v určitom okamihu recidivovali. Vývoj anti-CD19 CAR-T bunkovej terapie preto podľa DR predstavuje veľký pokrok v liečbe pacientov s chemorefraktérnou a relabujúcou B-bunkovou malignitou. Podľa EMA Tecartus poskytuje možnosť liečby s preukázaným významným klinickým prínosom pokiaľ ide o úplnú odpoveď, celkovú mieru odpovede a trvanie odpovede [3]. Dostupnosť lieku Tecartus by teda mala prinášať významnú terapeutickú výhodu.

Klinický odborník sa vyjadril, že po zlyhaní 2. línie liečby (a pri zlyhaní BTKi) je prognóza zvyčajne veľmi zlá s krátkym PFS a implementácia predkladaného lieku prinesie rozšírenie zmysluplných, efektívnych terapeutických možností pre pacientov s indikovaným ochorením, nakoľko liečba r/r MCL predstavuje neuspokojenú medicínsku potrebu.

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

Liečba KTE-X19 preukazovala účinnosť v liečbe pacientov s r/r MCL v ukazovateľoch ORR, OS, PFS a DOR v jednoramennej klinickej štúdii ZUMA-2. Po mediáne dĺžky sledovania 35,6 mesiaca bola celková ORR v liečenej mITT populácii 91% (95% CI, 81,8 - 96,7), z toho CR dosiahlo 68% pacientov (95% CI, 55,2 - 78,5).

- mOS bol 46,6 mesiaca,
- mPFS 25,8 mesiaca, a
- mDOR 28,2 mesiaca.

Výsledky ZUMA-2 v ukazovateľoch mortality a morbiditu považujeme za klinicky významné vzhľadom na nepriaznivú prognózu pacientov s r/r MCL. Štúdia ZUMA-2 však mala jednoramenný dizajn, neexistujú preto klinické dôkazy priamo porovnávajúce KTE-X19 voči akejkoľvek liečbe. Keďže priame komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné, prínos KTE-X19 v porovnaní s akýmkoľvek komparátorom je spojený s neistotou.

DR v žiadosti predložil nepriame porovnania vychádzajúce z rôznych metodológií a zdrojov.

Za najviac relevantné považujeme prispôbené porovnanie OS získané metódou IPW, podľa ktorého bol u váženej populácie zo SCHOLAR-2 (analýza dôkazov z reálneho sveta na úrovni pacienta, ktorá predstavuje súčasnú liečbu - komparátora) dosiahnutý mOS [redacted], pri KTE-X19 bol mOS 46,6 mesiaca (95 % CI: 24,9 - nedosiahnuté), odhadované HR [redacted]. Ukazovateľ PFS nebol súčasťou nepriameho porovnania predloženého DR, nakoľko PFS nebol v SCHOLAR-2 hodnotený.

Bezpečnosť bola hodnotená len v štúdii ZUMA-2. **U každého pacienta, ktorému bol KTE-X19 podaný, sa vyskytla nejaká nežiaduca udalosť (NU), pričom v 99% prípadov sa jednalo o NU 3.** a vyššieho stupňa. CRS ≥ 3 .stupňa sa vyskytol u 15% pacientov a neurologické príhody ≥ 3 .stupňa u 31% pacientov.

Kvalita života bola hodnotená len v štúdii ZUMA-2; interpretácia dlhodobého účinku liečby KTE-X19 na kvalitu života je problematická najmä z dôvodu vysokého počtu chýbajúcich dát.

Validita štúdie ZUMA-2 je spojená s neistotou vyplývajúcou z jednoramenného, nezaslepeného, nerandomizovaného dizajnu a nízkeho počtu vybraných účastníkov, ktorých charakteristiky podľa nás nebudú plne reflektované u pacientov liečených v klinickej praxi. Výsledky poukazujú na výrazné zlepšenie prežívania najmä u pacientov, ktorí dosiahli CR, avšak predpoklad, že u podskupiny pacientov bude liečba KTE-X19 viesť k celoživotnej remisii, je vzhľadom na dostupné dáta veľmi neistý.

Porovnanie je spojené s vyššou neistotou inherentnou pre neukotvené nepriame porovnania založené na dátach z nerandomizovaných štúdií; okrem toho sa jedná o porovnanie s mixom komparátorov, ktorých presné zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku nie je známe a nemusí reflektovať skutočnosť.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od infúzie KTE-X19 po smrť z akejkoľvek príčiny. Určuje sa pomocou Kaplanových-Meierových (KM) kriviek.

Morbidita

ORR (z angl. Objective Response Rate) je objektívna miera odpovede (OR, z angl. objective response), definovaná ako percento pacientov s kompletnou (CR, z angl. complete response) alebo parciálnou (PR, z angl. partial response) metabolickou alebo rádiologickou odpoveďou určenou nezávislou revíznou komisiou podľa kritérií Lugano klasifikácie (2014) [9].

DOR (z angl. duration of response) je trvanie odpovede, definované ako čas od dosiahnutia prvej OR do progresie ochorenia alebo úmrtia z dôvodu MCL. Určuje sa pomocou KM kriviek.

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie bez progresie, definované ako čas od dátumu infúzie do dátumu progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, určuje sa pomocou KM kriviek.

Kvalita života

Zmeny v kvalite života meranej po dobu 6 mesiacov prostredníctvom dotazníka EQ-5D. Vnímanie celkového zdravotného stavu bolo pacientom posúdené na EQ-5D vizuálne-analógovej stupnici (VAS) s hodnotami od 0 po 100.

EQ-5D (z angl. European Quality of Life-5 Dimensions Health Questionnaire) je dotazník kvality života hodnotiaci 5 dimenzií zdravia: mobilitu, starostlivosť o seba, bežné činnosti, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresiu. Pre každú dimenziu je účastník požiadaný o trojstupňové hodnotenie svojho zdravia v aktuálny deň: "žiadne problémy" (1), "určité problémy" (2), "extrémne problémy" (3). Zdravotné stavy definované popisným systémom EQ-5D sa prevedú na jeden súhrnný index použitím vzorca, ktorý priradí hodnoty (nazývané aj váhy QOL alebo užitočnosť QOL) ku každej úrovni v každej dimenzii. Hodnoty súhrnného indexu EQ-5D sa pohybujú od -0,11 (najhorší zdravotný stav) do 1,00 (dokonalý zdravotný stav).

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie [1, 27, 28]

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie u dospelých pacientov s r/r MCL, ktorým bol podávaný KTE-X19. Komparátorom mohol byť v súlade s PICO bendamustín s rituximabom (BR).

Nebola nájdená žiadna štúdia spĺňajúca PICO. Identifikovaná bola jedna jednoramenná štúdia s KTE-X19, ktorá v najväčšej miere spĺňa PICO - pivotná štúdia ZUMA-2 zahŕňajúca tri kohorty pacientov (Tabuľka 4). DR založil svoju žiadosť o kategorizáciu na výsledkoch z analýz pre pivotnú kohortu 1. Kohorta 3 bola k štúdii ZUMA-2 pridaná dodatočne za účelom splnenia post-autorizačných žiadostí americkej agentúry FDA (z angl. Food and Drug Administration, Správa potravín a liečiv), analýza výsledkov bude pre ňu vykonaná zvlášť (NCT04880434). Po ukončení štúdie ZUMA-2 majú byť pacienti dlhodobo sledovaní (15 rokov) v samostatnej follow-up štúdii KT-US-982-5968 (NCT05041309). Štúdie priamo porovnávajúce KTE-X19 s relevantnými komparátormi neboli nájdené.

Pre porovnanie KTE-X19 voči komparátoru BR nebolo identifikované žiadne relevantné priame porovnanie v klinických štúdiách. DR v žiadosti porovnáva účinnosť KTE-X19 voči európskemu štandardu liečby (SoC, z angl. standard of care) zo štúdie SCHOLAR-2 v ukazovateli OS pomocou hodnoty Hazard ratio (HR). DR v rámci odpovede na výzvu č. 1 predložil cez neverejnú zónu kategorizačného portálu predmetné porovnanie s najnovšími dátami, s mediánom sledovania 35,6 mesiaca.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02601313	ZUMA-2, kohorty 1 a 2	KTE-X19 Cyklofosfamid Fludarabín	-	(kohorta 1: kohorta 2; 74:17)	06/2025*

*predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [27]

Popis klinickej štúdie ZUMA-2 [29, 30]

Základná charakteristika štúdie:

Pivotná registračná štúdia ZUMA-2 je nerandomizovaná, jednoramenná, nezaslepená, medzinárodná, multicentrická klinická štúdia fázy II zameraná na účinnosť a bezpečnosť liečby KTE-X19 u dospelých pacientov s r/r MCL. Danej štúdii nepredchádzala žiadna štúdia fázy I; cieľová dávka KTE-X19 bola stanovená na základe štúdií axicabtagene ciloleucelu (liek Yescarta, KitePharma) u pacientov s veľkobunkovým B-lymfómom a KTE-X19 u pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou (štúdia ZUMA-3) [31, 32]. Pacienti z kohorty 2 dostali dávku 0.5 x 10⁸. Cieľovú dávku 2 x 10⁶ KTE-X19/kg telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá dávke liečiva v predmetnej žiadosti o kategorizáciu, dostali pacienti z kohorty 1. Údaje z kohorty 1 vstupujú do primárnej analýzy účinnosti štúdie ZUMA-2, údaje z kohorty 2 sú len popisné a v hodnotení účinnosti ich z týchto dôvodov nereportujeme.

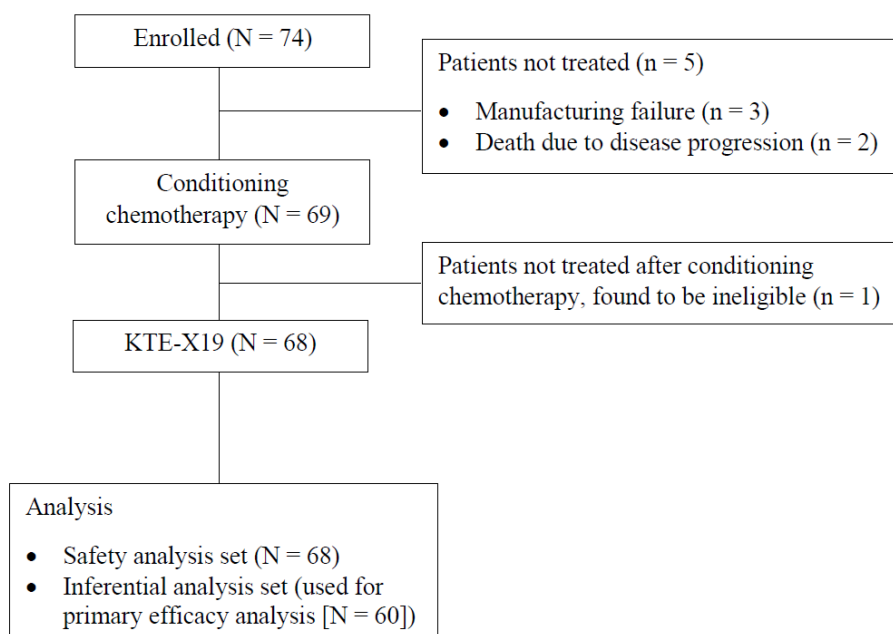
Od októbra 2016 do apríla 2019 bolo do sledovania zaradených 74 pacientov (kohorta 1). Títo pacienti podstúpili leukaferézu a predstavujú populáciu pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention-to-treat). Po leukaferéze a pred lymfodeplečnou ChT užívali pacienti s vysokým chorobným zaťažením premostovaciú terapiu kortikosteroidmi alebo BTKi, ktorá mala za cieľ udržať pacienta v stabilnom stave počas trvania výroby KTE-X19. Medián času od leukaferézy do podania KTE-X19 bol 16 dní. Lymfodeplečná ChT (fludarabín v dávke 30 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² povrchu tela) sa podávala na 5., 4. a 3. deň pred podaním jednorazovej intravenózne infúzie KTE-X19 v dávke 2x10⁶ CAR-T buniek na kilogram telesnej hmotnosti.

KTE-X19 bol úspešne vyrobený pre 71 pacientov (96 %) a podaný 68 (92 %). Traja pacienti, u ktorých zlyhala výroba KTE-X19, nepristúpili k ďalšej leukaferéze z dôvodu hlbokéj žilovej trombózy, úmrtia na progresiu ochorenia a odvolania súhlasu. Dvaja pacienti, u ktorých bola výroba úspešná, zomreli na progresívne ochorenie pred podaním lymfodeplečnej ChT a jeden pacient bol vyradený zo sledovania po absolvovaní lymfodeplečnej ChT, ešte pred podaním KTE-X19, z dôvodu pretrvávajúcej fibrilácie predsieni, čo patrilo medzi vylučovacie kritéria. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo ORR- percento pacientov s objektívnou odpoveďou definovanou ako kompletná alebo parciálna remisia. Medzi sekundárne ukazovatele účinnosti patrili DOR, PFS, OS a iné. Dizajn štúdie ZUMA-2 je zobrazený na diagrame nižšie.

EMA uvádza, že účastníci, ktorí dosiahli OR, mali možnosť dostať druhú infúziu liečby KTE-X19, ak došlo k progresii ochorenia > 3 mesiace po prvej infúzii, čo sa uplatnilo pri dvoch pacientoch [3, str. 87].

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Kite, a Gilead company.

Obrázok 4: Consort diagram štúdie ZUMA-2



Zdroj: [33]

Inklúzne a exklúzne kritériá [33]

Do štúdie ZUMA-2 boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s histologicky potvrdenou diagnózou ochorenia MCL, ktoré bolo buď relabujúce alebo refraktérne po predošlých 1- 5 predchádzajúcich režimoch. Predchádzajúca liečba musela zahŕňať:

- ChT obsahujúcu antracyklín alebo bendamustín,
- anti-CD20 monoklonálnu protilátkovú terapiu a
- inhibítor BTK (ibrutinib alebo akalabrutinib), pričom BTKi nemusel byť poslednou podstúpenou liečbou a účastníci štúdie nemuseli byť voči liečbe BTKi refretérni.

Pacienti museli mať pred podstúpením leukaferézy absolútny počet lymfocytov najmenej 100 buniek na μL krvi. Museli spĺňať kritériá definujúce primeranú funkciu obličiek, pečene, pľúc a srdca a zároveň mali vhodný výkonnostný stav (ECOG 0-1).

Zo sledovania boli vyradení pacienti, ktorí:

- mali v anamnéze malignitu inú ako nemelanómová rakovina kože alebo karcinóm in situ (napr. krčka maternice, močového mechúra, prsníka), pokiaľ neubehli aspoň tri roky od vyliečenia,
- v minulosti podstúpili alogénnu transplantáciu kmeňových buniek (allo-SCT),
- trpeli aktívnou alebo závažnou infekciou,
- mali detekovateľné postihnutie CNS.

Opis populácie [29]

Mediánový (stredný) vek liečených pacientov ($n = 68$) v štúdii bol 65 rokov, s rozsahom 38–79 rokov; 39 pacientov malo ≥ 65 rokov. Päťdesiatpäť pacientov (81%) absolvovalo aspoň tri predchádzajúce línie liečby. Šesťdesiat účastníci (88%) sa považovali za refraktérnych voči liečbe BTKi: 42 (62%) z nich bolo primárne refraktérnych voči BTKi a ďalší 18 (26%) zrelabovali počas liečby BTKi. Zvyšní piati mali relaps po skončení liečby BTKi a traja mali kontraindikáciu na liečbu ibrutinibom. Ďalšie základné charakteristiky populácie sú opísané na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Základné charakteristiky liečených pacientov (n= 68)

	mITT
Median age, years (range)	65 (38-79)
Mean age, years	63
Male, n (%)	57 (84)
Stage IV disease, n (%)	58 (85)
Intermediate/high-risk s-MPI, n (%)	38 (56)
Median no. of prior therapies (range)	3 (1-5)F
Prior auto-SCT, n (%)	29 (43)
Prior BTKi, n (%)	68 (100)
Ibrutinib	58 (85)
Acalabrutinib	16 (24)
Both	6 (9)
Received bridging therapy, n (%)	25 (37)
Ibrutinib	14 (21)
Acalabrutinib	5 (7)
Dexamethasone	12 (18)
Methylprednisolone	2 (3)
Ibrutinib plus steroid	4 (6)
Acalabrutinib plus steroid	2 (3)

Zdroj: [34]

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinickej štúdii ZUMA-2 boli vykonávané priebežne. Doposiaľ najnovšou analýzou prežívania pacientov zaradených do klinickej štúdie ZUMA-2 je analýza po mediáne dĺžky sledovania 35,6 mesiacov. Analýza koncových ukazovateľov sa vykonala na liečenej populácii- mITT (z angl. modified intention-to-treat, n=68) aj na ITT populácii (n=74).

Primárna analýza účinnosti k prvému dátumu ukončenia zberu dát sa vykonala na 60 liečených pacientoch, u ktorých prebehlo sledovanie najmenej 7 mesiacov, v súlade so špecifikáciou z protokolu k štúdii. Prehľad vykonaných analýz je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Časy dátových analýz štúdie ZUMA-2

Medián dĺžky sledovania (rozsah)	Dátum ukončenia zberu dát	Zdroje
<i>Mortalita (OS), Morbidita (PFS), Účinnosť (ORR, DOR)</i>		
12,3 mesiacov (7,0 – 32,3)	24.07.2019	[29]
35,6 mesiacov (25,9- 56,3)	24.07.2021	[30]
<i>Kvalita života (EQ-5D)</i>		
6 mesiacov	24.07.2019	[33]

Nepriame porovnanie so SCHOLAR-2

Opis štúdie SCHOLAR-2 [35]

SCHOLAR-2 bola retrospektívna observačná štúdia dôkazov z reálnej praxe (RWE, z angl. real world evidence), ktorá mala za cieľ odhadnúť OS u dospelých pacientov s r/r MCL, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby BTKi alebo ktorí ukončili liečbu BTKi z dôvodu intolerancie. Údaje zo štúdie SCHOLAR-2 podľa DR odrážajú európsku klinickú prax a liečby, ktoré pacienti užívali po zlyhaní BTKi, predstavujú súčasný SoC v kontexte navrhovaného indikačného obmedzenia. SCHOLAR-2 bola sponzorovaná spoločnosťou Kite, A Gilead Company.

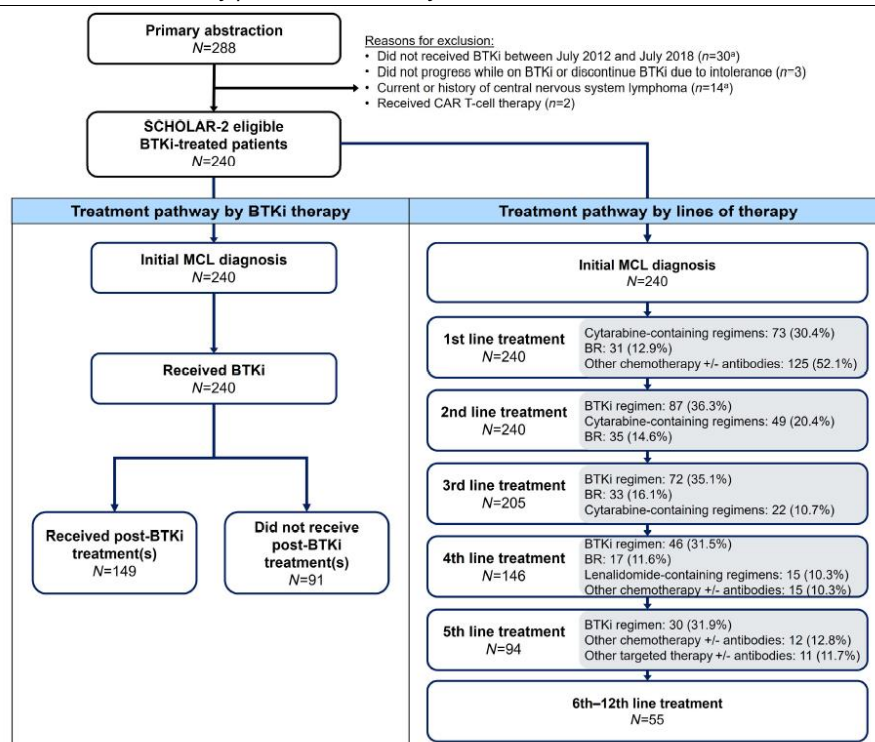
Analyzovaných bolo 240 pacientov, ktorí boli liečení BTKi medzi 07/2012 a 07/2018 v 24 zaradených centrách vo Francúzsku, Spojenom kráľovstve, Nemecku, Taliansku, Španielsku, Švédsku a Dánsku. Diagram zobrazujúci abstrakčné kritéria pre zaradenie pacientov do štúdie a analyzované cesty pacientov je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 6). Na odhad OS sa použili štyri rôzne dátumy: (i) počiatočná diagnóza MCL, (ii) začiatok prvej liečby BTKi, (iii) ukončenie prvej liečby BTKi a (iv) začatie prvej liečby po ukončení liečby BTKi. OS pre každého pacienta bolo definované ako čas od každého z týchto dátumov do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Pacienti, o ktorých bolo známe, že boli v tom čase nažive, alebo sa stratili zo sledovania (lost to follow-up), boli cenzurovaní k dátumu posledného

kontaktu. Krivky prežívania boli odhadnuté pomocou KM metódy a popísané pomocou mediánov a obojstranných 95 % CI. Mediány sledovania boli vypočítané pomocou reverzného KM prístupu.

Takmer všetci pacienti v štúdiu (97,0 %) dostávali v 1. línii liečby ChT ± protilátky. V ďalších líniiach pacienti väčšinou dostávali režimy s BTKi a ChT režimy obsahujúce AraC alebo BR. Zhruba dve tretiny pacientov dostalo prvý BTKi režim v 2. alebo 3. línii.

Po zlyhaní liečby BTKi dostalo ďalšiu liečbu 62% pacientov (n=149); pričom väčšina z nich absolvovala prvú liečbu BTKi v 2. línii (34,9 %). Väčšina pacientov (61,7 %) dostala iba jednu liečbu po BTKi, 16,8 % dostalo celkovo dve liečby po BTKi a 14,8 % dostalo tri. Najčastejšie typy následnej liečby po vysadení BTKi boli režimy obsahujúce lenalidomid (17,4 %, n=26) a BR (16,8 %, n=25).

Obrázok 6: Abstrakčné kritéria a cesty pacientov zaradených do štúdie SCHOLAR-2



Zdroj: [35]

Nepriame porovnanie ZUMA-2 so SCHOLAR-2 [1, 36]

DR v odpovedi na výzvu č.1 dodal vypracované nepriame porovnanie OS pre KTE-X19 vs SoC na prispôsobených a neprispôsobených patientskych populáciách s najnovšími dostupnými výsledkami štúdie ZUMA-2. Medián sledovania v prípade ZUMA-2 bol 35,6 mesiaca a v prípade SCHOLAR-2 27,6 mesiaca.

Kľúčové inklúzne kritériá zo štúdie ZUMA-2 boli najprv aplikované na populáciu SCHOLAR-2, aby sa vytvorila kohorta liečená SoC, ktorá by sa podobala 68 pacientom liečeným v rámci štúdie ZUMA-2. Populácia v skupine SCHOLAR-2 bola na začiatku prvej post-BTKi liečby o niečo staršia, mala viac pacientov v IV. štádiu ochorenia a zahŕňala 34 % pacientov s výkonnostným stavom ECOG 2. Pri obmedzení na pacientov s ECOG 0/1, ktorí začali post-BTKi liečbu pred júlom 2019, bola s populáciou ZUMA-2 porovnávaná vzorka 59 pacientov zo SCHOLAR-2.

Základné demografické charakteristiky vyselektovanej vzorky 59 pacientov zo SCHOLAR-2 sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 7). Pred úpravou si boli pacienti v štúdiách ZUMA-2 a SCHOLAR-2 podobní, čo sa týka mediánu veku a ORR na predchádzajúcu liečbu BTKi; rozdiely sa pozorovali v mediáne trvania predchádzajúcej liečby BTKi, priemere počtu línii predchádzajúcej liečby, podiele mužov a percente pacientov s ECOG 1 (■ % vs 54 %), IV. štádiom ochorenia a predchádzajúcou auto-SCT.

Pre referenciu sa vykonalo naivné (nepripravené) porovnanie. Nasledovali samostatne prispôbené porovnania modelované pomocou troch rôznych štatistických metód, ktoré upravili nerovnováhu medzi dvoma nerandomizovanými analyzovanými populáciami naprieč vopred určenými relevantnými prognostickými faktormi: 1) inverzné váženie pravdepodobnosti (IPW, z angl. inverse probability weighting) s cieľovou populáciou ZUMA-2,

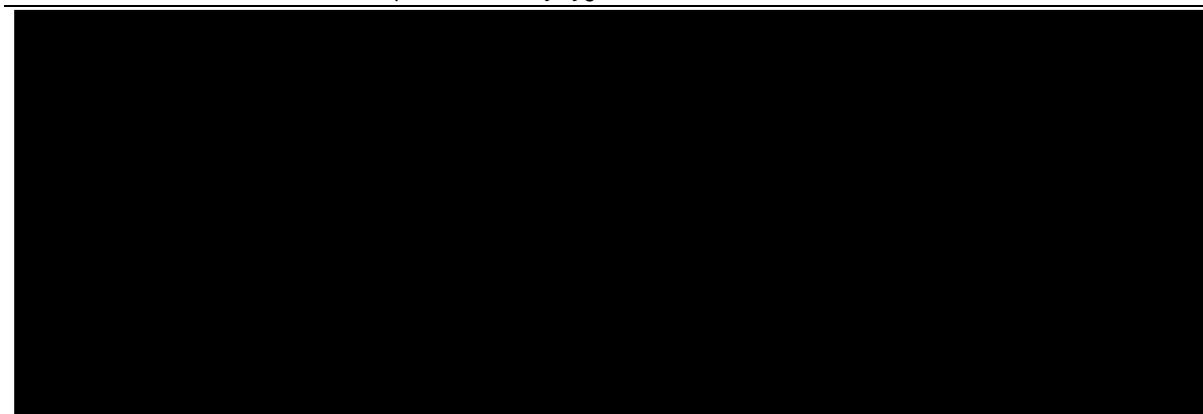
2) multivariabilná regresia (MVR, z angl. multivariable regression) a 3) dvojnásobne robustný model (DRM, z angl. doubly robust model). Najlepšiu mieru zlepšenia vyváženosti naprieč štyrmi prognostickými faktormi poskytoval finálny PS model (z angl. propensity score model, model zodpovedajúceho skóre sklonu) využívajúci IPW metódu; celkovo boli upravené nasledovné kovariáty: vek, mužské pohlavie, predchádzajúca auto-SCT, počet predchádzajúcich terapií, trvanie liečby BTKi, odpoveď na liečbu BTKi (ORR) a IV. štádium ochorenia. DR zvolil toto prispôbené IPW porovnanie za základný scenár. Porovnanie charakteristík populácií pred a po prispôbení váhami vygenerovanými IPW metódou je zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 8); váženie znížilo efektívnu veľkosť vzorky na ■■.

Obrázok 7: Základné demografické údaje z populácie SCHOLAR-2

	SCHOLAR-2 pacienti (N =59)
Pohlavie (mužské)	43 (72.9%)
Vek (priemer, y)	64.3 (45 – 88)
Počet pacientov na centrum	
Francúzsko	18 (30.5%)
UK	14 (23.7%)
Švédsko	3 (5.1%)
Dánsko	2 (3.9%)
Nemecko	11 (18.6%)
Taliansko	11 (18.6%)
Počet predchádzajúcich terapií, priemer (rozsah)	3 (1 – 6)
Predchádzajúca AutoSCT	21 (35.6%)
Predchádzajúca progresia s BTKi	51 (86.4%)
Neznášanlivosť voči BTKi	8 (13.6%)
Predchádzajúce trvanie BTKi v mesiacoch, priemer (rozsah)	11.9 (0.43 – 52.5)
Predchádzajúce BTKi ORR	23 (39.0%)
ECOG	
0	27 (45.8%)
1	32 (54.2%)

Zdroj: [1]

Obrázok 8: Porovnanie charakteristík pacientov, váhy vygenerované IPW metódou



Zdroj: [36]

4.2.3. Výsledky štúdie ZUMA-2

Mortalita (D0001) [30]

mOS pre populáciu mITT predstavoval 46,6 mesiaca, pre populáciu ITT 47,4 mesiaca. Podrobnosti v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledky klinických štúdií s KTE-X19 v ukazovateli mortality

Štúdia ZUMA-2, populácia:	mITT (n=68)	ITT (n=74)
Čas analýzy (rozsah)*	35,6 (25,9- 53,3) mesiacov	
mOS; (95% CI)	46,6 mesiaca (24,9 – ND**)	47,4 mesiaca (-)
miera prežívania (%; CI)	60,3 % (47,7 to 70,8) po 30 mesiacoch	56% po 30 mesiacoch

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

** nedá sa určiť

Zdroj: [30]

Morbidity (D0005, D0006, D0011) [30]

Po mediáne sledovania 35,6 mesiacov dosiahlo OR 62 (91%) pacientov, ktorým bol podaný KTE-X19: 46 (68%) z nich dosiahlo CR a zvyšných 16 (24%) dosiahlo PR. Dvadsaťpäť pacientov, u ktorých bola po podaní najprv zaznamenaná PR alebo stabilizácia ochorenia, neskôr prešlo do CR (medián času do zmeny odpovede bol 2,3 mesiaca). Zaznamenané OR vykazovali medián DOR (mDOR) 28,2 mesiaca, pričom k dátumu zberu dát malo pretrvávajúcu odpoveď 37% pacientov (všetci CR). U pacientov, ktorí dosiahli CR, bolo mDOR 46,7 mesiacov, u pacientov s dosiahnutou PR bolo mDOR len 2,2 mesiaca. Kumulatívna analýza výskytu relapsu potvrdila, že pacienti s dosiahnutým CR mali menšiu pravdepodobnosť výskytu relapsu oproti pacientom s PR alebo žiadnou odpoveďou po liečbe (p= 0,0001).

Medián PFS (mPFS) u liečených pacientov bol 25,8 mesiaca, v tabuľke nižšie (Tabuľka 8) uvádzame rozdiely v mPFS a mOS podľa dosiahnutej odpovede.

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ZUMA-2 v ukazovateľoch morbidity

Štúdia ZUMA-2, populácia:	Liečení pacienti (n=68)	ITT (n=74)
Čas analýzy (rozsah)*	35,6 (25,9 – 53,3) mesiacov	
ORR; (95% CI)	91% (81,8 – 96,7)	84% (73,4 – 91,3)
• CR	68% (55,2 – 78,5)	62% (50,1 – 73,2)
• PR	24% (14,1 – 35,4)	22% (12,9 – 32,7)
mDOR; mesiace; (95% CI)	28,2 (13,5 – 47,1)	–
mPFS; mesiace; (95% CI)	25,8 (9,6 – 47,6)	24,0

Zdroj: [30]

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie ZUMA-2 podľa typu dosiahnutej OR

Ukazovateľ	Liečená populácia	Typ dosiahnutej odpovede - OR		
		CR (68%, n= 46)	PR (24%, n= 16)	Bez odpovede (8%, n= 6)
mDOR; mesiace	n=62	46,7	2,2	–
mPFS; mesiace	n=68	48,0 (25,8 - NE)	3,1 (2,3 – 5,6)	2,3 (0,9 - NE)
mOS; mesiace	n=68	nedosiahnutý	16,3	8,5

Zdroj: [30]

Kvalita života (D0012, D0013) [29, 33]

Východiskové hodnoty kvality života pacientov v piatich dimenziách EQ-5D dotazníka boli získané počas úvodného screeningu. Kvalita života bola následne meraná 4 týždne, 3 mesiace a 6 mesiacov po podaní KTE-X19. EQ-5D VAS na posúdenie celkového zdravia vyplnilo pri screeningu 65 pacientov, pri poslednom meraní ich bolo 42. Skóre EQ-5D odhalilo v 4. týždni poklesy východiskovej hodnoty; do 3. mesiaca došlo k zlepšeniu v dimenziách mobilita, starostlivosť o seba, bežné činnosti a v hodnotení celkového zdravia, pričom sa väčšina pacientov vrátila do východiskového alebo lepšieho stavu do 6. mesiaca. Priemerné hodnoty EQ-5D VAS skóre, ktoré hodnotilo celkové

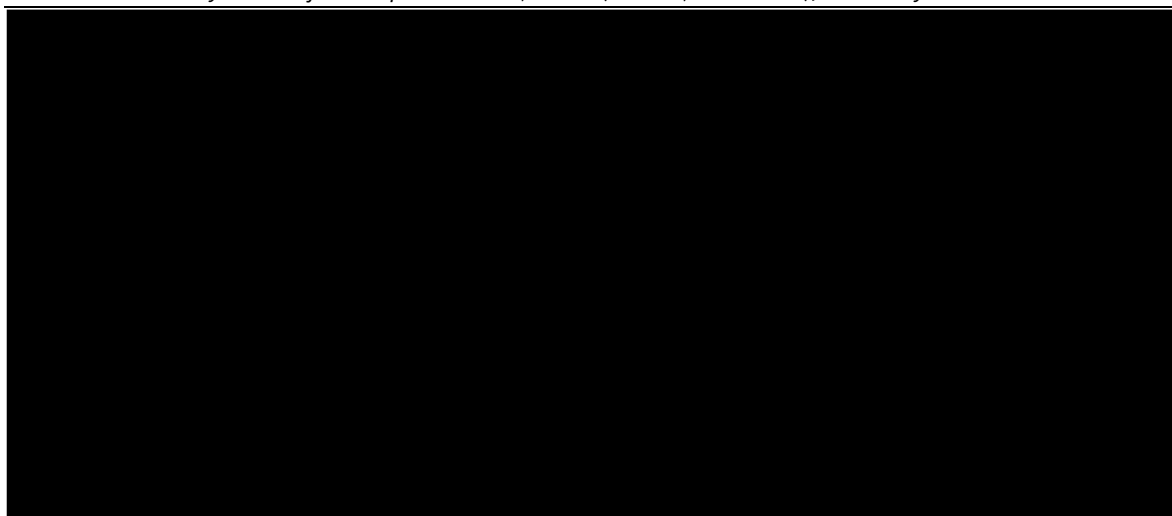
zdravie, boli nasledovné: 82 bodov pri screeningu, 74,5 po štyroch týždňoch, 80,1 po troch mesiacoch a 84,8 po šiestich mesiacoch od liečby.

4.2.4. Komparatívne výsledky KTE-X19 vs SoC

Mortalita [36]

Medián OS upravený metódou IPW pri SoC bol [redacted] mesiaca [redacted]. Všetky neupravené a upravené porovnania ukázali štatisticky významné zlepšenie OS v prípade KTE-X19 oproti SoC (viď Obrázok 9). Zistenia boli robustné pri všetkých metódach úpravy s HR [redacted] pre IPW, [redacted] pre MVR [redacted] pre DRM. Pre neupravené porovnanie bol HR [redacted].

Obrázok 9: KM krivky zobrazujúce OS pre KTE-X19 (ZUMA-2) a SoC (SCHOLAR-2), IPW analýza



Zdroj: [36]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí (NU).

- Závažné NU.
- NU stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu NU.

- NU stupňa 1 a 2.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť podania KTE-X19 bola analyzovaná v oboch kohortách klinickej štúdie ZUMA-2, výsledky reportujeme samostatne pre kohortu 1 a kohortu 2. Štúdia je opísaná v podkapitole 4.2.2. Komparatívne údaje o bezpečnosti nie sú reportované, keďže klinická štúdia ZUMA-2 je jednoramennou štúdiou a nepriame porovnania bezpečnosti s komparátorom neboli identifikované.

4.3.3. Výsledky

Bezpečnosť (C0008)

Bezpečnosť liečby bola v klinickej štúdii ZUMA-2 v kohorte 1 analyzovaná v populácii všetkých pacientov, ktorým bol podaný KTE-X19 (n = 68). Výsledky prvej analýzy bezpečnosti v ZUMA-2 kohorta 1 sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 10).

U každého pacienta, ktorému bol podaný KTE-X19, sa vyskytla nejaká NU, pričom v 99% prípadov sa jednalo o NU 3. a vyššieho stupňa. Najčastejšie sa vyskytujúce NU 3. alebo vyššieho stupňa boli cytopénie (u 94% pacientov) a infekcie (32 %). Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) sa vyskytol u 62 pacientov (91 %), desať z nich (celkovo 15%) malo CRS 3. a vyššieho stupňa; žiaden prípad CRS nebol fatálny. Medián času nástupu CRS od administrácie KTE-X19 bol 2 dni s mediánom doby do vymiznutia príznakov CRS 11 dní. Neurologické NU sa vyskytli u 43 pacientov (63%), 21 z nich predstavovalo NU 3. a vyššieho stupňa (31% pacientov celkovo); žiaden pacient nezomrel na neurologickú NU. Medián trvania neurologických udalostí bol 12 dní. Popis výskytu a závažnosti symptómov CRS a neurologických NU uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 11).

Závažné NU sa vyskytli u 46 (68%) pacientoch, najčastejšou bola encefalopatia vyskytujúca sa u 22% prípadov. Podrobnejší popis závažných NU je na obrázku nižšie (Obrázok 12).

Do prvého dátumu ukončenia zberu dát zomrelo 16 pacientov (24 %), ktorí dostali KTE-X19. Najčastejším dôvodom úmrtia bolo progresívne ochorenie (14 pacientov [21 %]). Dvaja pacienti (3 %) mali NU 5. stupňa, vrátane pneumónie súvisiacej s lymfodeplečnou ChT (u 1 pacienta) a stafylokokovej bakteriémie súvisiacej s lymfodeplečnou ChT a liečbou KTE-X19 (u 1 pacienta). K druhému dátumu ukončenia zberu dát pribudli tri úmrtia, žiadne z nich nesúviselo s liečbou KTE-X19.

Obrázok 10: Nežiaduce udalosti pozorované v štúdii ZUMA-2 k 07/2019 (kohorta 1)

Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	number of patients (percent)					
Any adverse event	68 (100)	0	1 (1)	11 (16)	54 (79)	2 (3)
Pyrexia	64 (94)	14 (21)	41 (60)	9 (13)	0	0
Neutropenia	59 (87)	0	1 (1)	11 (16)	47 (69)	0
Thrombocytopenia	50 (74)	9 (13)	6 (9)	11 (16)	24 (35)	0
Anemia	46 (68)	0	12 (18)	34 (50)	0	0
Hypotension	35 (51)	4 (6)	16 (24)	13 (19)	2 (3)	0
Chills	28 (41)	17 (25)	11 (16)	0	0	0
Hypoxemia	26 (38)	2 (3)	10 (15)	8 (12)	6 (9)	0
Cough	25 (37)	14 (21)	11 (16)	0	0	0
Hypophosphatemia	25 (37)	2 (3)	8 (12)	15 (22)	0	0
Fatigue	24 (35)	10 (15)	13 (19)	1 (1)	0	0
Headache	24 (35)	15 (22)	8 (12)	1 (1)	0	0
Tremor	24 (35)	19 (28)	5 (7)	0	0	0
Hypoalbuminemia	23 (34)	5 (7)	17 (25)	1 (1)	0	0
Hyponatremia	22 (32)	15 (22)	0	7 (10)	0	0
Nausea	22 (32)	11 (16)	10 (15)	1 (1)	0	0
Alanine aminotransferase increased	21 (31)	13 (19)	2 (3)	5 (7)	1 (1)	0
Encephalopathy	21 (31)	5 (7)	3 (4)	7 (10)	6 (9)	0
Hypokalemia	21 (31)	12 (18)	4 (6)	3 (4)	2 (3)	0
Tachycardia	21 (31)	14 (21)	7 (10)	0	0	0

Zdroj: [29]

Obrázok 11: Výskyt CRS a neurologických NU (kohorta 1)

Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<i>number of patients (percent)</i>						
Symptom of cytokine release syndrome						
Any	62 (91)	20 (29)	32 (47)	8 (12)	2 (3)	0
Pyrexia	62 (91)	15 (22)	40 (59)	7 (10)	0	0
Hypotension	35 (51)	4 (6)	16 (24)	14 (21)	1 (1)	0
Hypoxemia	23 (34)	1 (1)	10 (15)	8 (12)	4 (6)	0
Chills	21 (31)	12 (18)	9 (13)	0	0	0
Tachycardia	16 (24)	11 (16)	5 (7)	0	0	0
Headache	15 (22)	7 (10)	8 (12)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	10 (15)	5 (7)	1 (1)	3 (4)	1 (1)	0
Aspartate aminotransferase increased	9 (13)	4 (6)	0	5 (7)	0	0
Fatigue	9 (13)	6 (9)	2 (3)	1 (1)	0	0
Nausea	9 (13)	5 (7)	4 (6)	0	0	0
Neurologic event	43 (63)	13 (19)	9 (13)	15 (22)	6 (9)	0
Tremor	24 (35)	19 (28)	5 (7)	0	0	0
Encephalopathy	21 (31)	5 (7)	3 (4)	7 (10)	6 (9)	0
Confusional state	14 (21)	3 (4)	3 (4)	8 (12)	0	0
Aphasia	10 (15)	3 (4)	4 (6)	3 (4)	0	0

Zdroj:[29]

Obrázok 12: Závažné NU vyskytujúce sa aspoň u troch liečených pacientov (kohorta 1)

N = 68						
Serious adverse event, n (%)	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any	46 (68)	2 (3)	7 (10)	20 (29)	13 (19)	2 (3)
Encephalopathy	15 (22)	2 (3)	1 (1)	6 (9)	6 (9)	0
Pyrexia	15 (22)	7 (10)	5 (7)	3 (4)	0	0
Hypotension	11 (16)	0	3 (4)	6 (9)	2 (3)	0
Hypoxia	8 (12)	0	0	4 (6)	4 (6)	0
Acute kidney injury	5 (7)	0	0	1 (1)	4 (6)	0
Confusional state	5 (7)	0	0	5 (7)	0	0
Pneumonia	5 (7)	0	0	5 (7)	0	0
Anemia	4 (6)	0	0	4 (6)	0	0
Respiratory failure	4 (6)	0	0	0	4 (6)	0
Sepsis	4 (6)	0	0	1 (1)	3 (4)	0
Aphasia	3 (4)	0	0	3 (4)	0	0
Pleural effusion	3 (4)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
Tachycardia	3 (4)	0	3 (4)	0	0	0

Zdroj: [33]

V kohorte 2 bola hodnotená bezpečnosť u 14 pacientov s odlišnou dávkou KTE-X19 ako v kohorte 1 (cieľová dávka $0,5 \times 10^6$ buniek/kg, maximálna dávka $0,5 \times 10^{10}$ buniek/kg). Celkovo boli závažné NU pozorované u 8/14 pacientov (57,14%), prehľad najčastejších závažných NU v kohorte 2 je zobrazený v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). V kohorte 2 zomreli z akejkoľvek príčiny počas sledovania 4 pacienti [27].

Tabuľka 9: Závažné NU v kohorte 2 štúdie ZUMA-2

Závažné NU	ZUMA-2 kohorta 2 (n=14), počet pacientov s udalosťou (%)
Celkovo	8 (57,14%)
hnačka	2 (14,29%)
pyrexia	2 (14,29%)
hypotenzia	3 (21,43%)

Zdroj: [27]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [37]

Klinický odborník nám potvrdil, že hodnotené liečivo môže podávať onkohematologické centrum akreditované na bunkovú liečbu CAR T-lymfocyty; aktuálne je akreditované iba centrum na Klinike onkohematológie v Národnom onkologickom ústave (KOH NOÚ) v Bratislave. Indikovať CAR T-liečbu môžu lekári z centier, kde sa lymfómy liečia (napr. transplantácie centrál), indikácia by mala byť posúdená indikačnou komisiou CAR T KOH NOÚ Bratislava.

Pacienti majú byť prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Tecartus denne sledovaní, či sa u nich neobjavia príznaky CRS, neurologické udalosti (ICANS) či iné toxicity. Na zmiernenie neurologických nežiaducich reakcií a niektorých príznakov CRS boli vyvinuté postupy liečby.

Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Tecartus alebo pri prvých príznakoch CRS a/alebo neurologických príhod. Po uplynutí prvých 10 dní po podaní infúzie sa má pacient sledovať podľa uváženia lekára. Odporúča sa, aby od druhého týždňa po podaní infúzie ošetrojúci lekár alebo iný zdravotnícky pracovník podieľajúci sa na liečbe každý týždeň zatelefonoval pacientovi a informoval sa o možných príznakoch toxicít.

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

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Výsledky účinnosti KTE-X19 v ukazovateľoch OS a PFS boli u pacientov v predmetnej indikácii získané zo ZUMA-2, jednoramennej klinickej štúdie fázy 2. ITT populácia zodpovedá 74 pacientom z kohorty 1, ktorí podstúpili leukaferézu, mITT populácia zodpovedá 68 z nich, ktorým bol podaný KTE-X19. Údaje z kohorty 2 slúžili na porovnanie farmakologických aspektov pri nižšej dávke a analýzu bezpečnosti, nevstupovali do analýz klinickej účinnosti.

Po mediáne dĺžky sledovania 35,6 mesiaca bol mOS v liečenej mITT populácii 46,6 mesiaca. Celková ORR v mITT populácii dosahovala 91%, z toho CR dosiahlo 68% pacientov. Medián PFS bol 25,8 mesiaca a mDOR 28,2 mesiaca, avšak výsledky dosiahnuté v ukazovateľoch OS, PFS a DOR sa medzi podskupinami pacientov podľa typu dosiahnutej odpovede na liečbu (CR, PR alebo bez odpovede) značne líšili (viď Tabuľka 8). Analýzy podskupín definovaných prognostickými faktormi ukázal značne podobné dosiahnuté výsledky naprieč podskupinami, s horšou mierou CR v podskupine pacientov s rizikovou blastoidnou morfológiou. EMA tiež uvádza pozorovanie, že pacienti s typológiou „bulky“ nádoru dosiahli značne nižšiu úroveň OR [3, str. 121]. Podľa prieskumnej analýzy autorov štúdie skúmajúcej vplyv predchádzajúcej expozície bendamustínu (BEN) vyplýva, že pacienti bez predchádzajúcej liečby BEN dosiahli lepšiu mieru OR; v prípade predliečenia BEN sa odporúča dlhšie časové rozpätie pred podaním bunkovej terapie.

Keďže sa vyskytli obavy, že by k pozorovaným účinkom mohla prispieť premostovacia terapia, pacienti, ktorí ju absolvovali, museli pred liečbou KTE-X19 podstúpiť CT vyšetrenie [3, str. 87]; väčšina pacientov podľa autorov štúdie vykazovala po premostovacej terapii nárast nádorového zaťaženia [29].

Z hľadiska bezpečnosti bola úroveň toxicity významná, avšak zodpovedajúca očakávaniam spojeným s CAR T-bunkovou terapiou. U každého pacienta v kohorte 1, ktorému bol podaný KTE-X19, sa vyskytla nejaká NU, pričom v 99% prípadov sa jednalo o NU 3. a vyššieho stupňa. Častými NU ≥ 3 . stupňa boli cytopénie (v 94 % prípadov pacientov) a infekcie (u 32 %). Syndróm uvoľňovania cytokínov ≥ 3 . stupňa sa vyskytol u 15% pacientov a

neurologické príhody boli zaznamenané u 31% pacientov. Vyskytli sa dve infekčné NU 5. stupňa súvisiace s liečbou, ktoré viedli k úmrtiam. Je dôležité poznamenať, že NU môžu byť v prípade liečby KTE-X19 vyvolané aj lymfodeplečnou ChT alebo premostovacou liečbou. EMA uviedla podrobnejšie zistenia, podľa ktorých starší pacienti (≥ 65), pacienti v horšom výkonnostnom stave (ECOG 1) a ženy prezentovali mierne vyššiu incidenciu a stupeň závažnosti NU [3, str. 109].

Pre hodnotenie kvality života prostredníctvom dotazníka EQ-5D sú dostupné len dáta o podieloch pacientov v dvoch skupinách: a) pacienti, ktorí v danom čase neuvádzali žiadne problémy a b) pacienti, ktorí mali zhoršenie oproti screeningu v danej dimenzii. Medzi jednotlivými návštevami však dochádzalo k fluktuáciám počtu pacientov, ktorí dotazník vyplnili, čo komplikuje interpretáciu výsledkov kvality života v čase. Najnižší percentuálny podiel pacientov nereportujúcich žiadne problémy naprieč piatimi dimenziami bol zaznamenaný mesiac po podaní infúzie, do 6. mesiaca sa tento podiel zvýšil a priblížil k hodnotám zaznamenaným počas úvodného screeningu. Naproti tomu v hodnotení celkového zdravia pomocou EQ-5D VAS došlo k zlepšeniu v mediánovej aj priemernej hodnote; validita výsledkov je však tiež poznačená znižujúcim sa počtom odpovedí (65 pri screeningu, 42 v 6. mesiaci).

Nepriamotnosť porovnávacieho ramena zamedzuje priamej identifikácii klinického prínosu voči komparátoru BR, ktorý predstavuje liečebný režim s predpokladaným najvyšším zastúpením v slovenskej klinickej praxi v kontexte r/r MCL po predchádzajúcej línii BTKi. DR v žiadosti predložil nepriame porovnania vychádzajúce z dvoch rôznych metodológií a zdrojov: metaanalýzy založenej na prehľade literatúry a analýzy dôkazov z reálneho sveta na úrovni pacienta (štúdia SCHOLAR-2) [1]. V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme od DR požadovali aktualizované nepriame porovnania s využitím najnovších dát zo ZUMA-2, ktoré nám DR v odpovedi na výzvu poskytol len pre porovnanie so SCHOLAR-2. SCHOLAR-2 je retrospektívna analýza zameraná na zhodnotenie prežívania u pacientov po zlyhaní liečby BTKi, z ktorých časť dostávala post-BTKi liečbu, pričom sa jednalo o mix liečob so zastúpením režimu BR 16,8 % (n=25). Výsledky nepriameho porovnania so Scholar-2 vstupujú do modelu nákladovej efektívnosti.

Predložené nepriame porovnanie sa zameriava na ukazovateľ OS, keďže len tento ukazovateľ bol sledovaný v rámci štúdie SCHOLAR-2. Obsahuje naivné (neupravené) porovnanie, ako aj upravené porovnania získané pomocou troch štatistických metód na úpravu nerovnováh medzi dvoma nerandomizovanými populáciami. Ako finálne upravené porovnanie sa vybralo vážené porovnanie získané metódou IPW, keďže poskytovalo najvyššiu mieru zlepšenia vyváženosti naprieč štyrmi vopred stanovenými prognostickými faktormi.

Všetky neupravené a upravené porovnania ukázali štatisticky významné zlepšenie OS v prospech KTE-X19 v porovnaní so SoC. Zatiaľ čo pri KTE-X19 bol mOS 46,6 mesiaca (95 % CI: 24,9 - nedosiahnuté), pri SoC bol mOS 15,7 mesiaca (95 % CI: 10,0 - 30,9; n = 59), po úprave metódou IPW [redacted] mesiaca [redacted]. Zistenia boli robustné pre všetky metódy prispôsobenia, v prípade úpravy IPW metódou bol HR [redacted]. Vzhľadom na tieto výsledky DR uvádza, že ako konzervatívny prístup boli v ekonomickom modeli použité neprispôsobené údaje zo SCHOLAR-2 – použitie naivného porovnania je však podľa NIHO spojené s vysokou mierou neistoty, nakoľko charakteristiky pacientov medzi štúdiami neboli v takomto prípade upravené.

Výsledky nepriameho porovnania sú spojené s neistotou aj z dôvodu porovnania voči mixu liečob, ktorý je odlišný ako zastúpenie komparátorov v slovenskej klinickej praxi, ktoré uvádzame v časti 3.2.4. V procese hodnotenia sme neidentifikovali dôkazy poukazujúce na odlišnú účinnosť jednotlivých komparátorov obsiahnutých v mixe liečob, s ktorým DR porovnával KTE-X19.

Predbežné dáta poukazujú na výrazné zlepšenie prežívania najmä u pacientov, ktorí dosiahli CR, avšak predpoklad, že u podskupiny pacientov bude liečba KTE-X19 viesť k celoživotnej remisii, je vzhľadom na dostupné dáta veľmi neistý.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ZUMA-2

Nie sú dostupné randomizované kontrolované klinické štúdie, ktoré by priamo porovnávali účinnosť KTE-X19 s dostupnou štandardnou liečbou v predmetnej indikácii. Dostupná je iba jedna klinická štúdia fázy 2, ZUMA-2, ktorá však generuje zvýšené riziko bias, vplyvom ktorého je validita analyzovaných výsledkov spojená s neistotou. Analýzy účinnosti a bezpečnosti KTE-X19 sú založené na podskupine 74 pacientov z jednoramennej, nezaslepenej, nerandomizovanej štúdie ZUMA-2. NICE uvádza, že výsledky účinnosti odvodené z jednoramenných štúdií sú prirodzene náchylnejšie na skreslenie v porovnaní s výsledkami z kontrolovaných randomizovaných porovnaní [34, str. 34]. Absencia ramena s komparátorom môže tiež viesť k skresleniu označovanému ako confounding bias z dôvodu nemožnosti kontroly možných matúcich premenných (confounders). Riziko bias je zvýšené aj v dôsledku nezaslepeného dizajnu štúdie – podľa CADTH sa skreslenie môže prejaviť najmä pri reportovaní výsledkov, ktoré viac podliehajú subjektivite pri meraní a interpretácii, ako napríklad OR a HRQoL [38, str. 10], avšak pri hodnotení OR by mal byť potenciál pre skreslenie limitovaný nezávislou rádiologickou hodnotiacou komisiou. Neistota taktiež pramení z obmedzeného počtu pacientov, ktorý pravdepodobne ovplyvňuje presnosť odhadov účinnosti a bezpečnosti. NICE v tejto súvislosti vyjadril obavu z citlivosti výsledkov, keďže aj malé náhodné odchýlky vo výsledkoch môžu významne ovplyvniť spoľahlivosť súhrnných odhadov [34, str. 34]. Príkladom sú zozbierané údaje týkajúce sa dlhodobých zmien v HRQoL, ktoré sa nedajú definitívne interpretovať kvôli klesajúcemu počtu vyplnených dotazníkov EQ-5D.

Nemožno vylúčiť ani skreslenie z dôvodu selekcie vhodnej populácie pre analýzu, keďže nie je isté, či zahrnutí účastníci reprezentujú celú populáciu dostupnú pri nábore účastníkov. Okrem toho NICE uvádza zistenie, že kohorta 2 zložená zo 17 pacientov, ktorej údaje plnili len deskriptívnu funkciu a nevstupovali do inferenčnej analýzy z dôvodu nižšej podanej dávky, bola do štúdie pridaná až po jej začatí. Navyše nie je jasné, podľa akých kritérií boli vybraní títo 17 pacienti tvoriaci kohortu 2 [34, str. 32].

Nepriame porovnanie so SCHOLAR-2

Autori SCHOLAR-2 priznávajú chýbajúce údaje v čase diagnózy u vysokého percenta analyzovaných pacientov pre kľúčové prognostické faktory, ako sú štádium ochorenia (12%) MIPI (54%) či Ki-67 (58%), čo predstavuje limitáciu vyplývajúcu z retrospektívneho dizajnu štúdie [35]. Dátum diagnózy bol dostupný pre 226 z 240 analyzovaných pacientov, táto subpopulácia tvorila základ pre odhad OS od počiatočnej diagnózy. Až 89 z nich (39%) malo neznámy stav ECOG pri diagnóze a 44 zo 149 na začiatku post-BKi liečby (30%), čo nás vedie k vyjadreniu neistoty v súvislosti s kvalitou použitých dát. Zároveň, keďže výkonnostný stav ECOG 0/1 predstavoval podstatné kritérium pre selekciu pacientov zahrnutých v nepriamom porovnaní so ZUMA-2, neznámy výkonnostný stav ECOG priamo ovplyvnil dostupný počet pacientov pre účely nepriameho porovnania a tak zvýšil riziko bias (59 zahrnutých pacientov v nepriamej analýze).

Autori štúdie SCHOLAR-2 ďalej spomínajú tzv. immortal time bias pri hodnotení OS po ukončení liečby BTKi medzi skupinami pacientov, ktorí dostali post-BKi liečbu (n= 149) a tými, ktorí ju nedostali (n= 91), nakoľko zaradenie do jednej z týchto podskupín samo osebe záviselo od dĺžky prežitia [35]. SCHOLAR-2 sa spája so zvýšeným rizikom bias aj z dôvodu sponzoringu zo strany DR, keďže bola vykonaná pre účely dokázania zlepšenia OS s KTE-X19 oproti aktuálnym heterogénnym liečebným možnostiam.

Limitáciou porovnania je nedostupnosť údajov pre ostatné ukazovatele účinnosti a bezpečnosti než OS v štúdiu SCHOLAR-2. Vo farmako-ekonomickom modelovaní sa na odhadnutie PFS pre zmiešaný komparátor použil prepočet pomocou HR voči OS, viac v časti 5.2.3.

Výsledky porovnania sú poznačené vysokou neistotou, ktorá je inherentná pre neukotvené nepriame porovnania založené na dátach z nerandomizovaných štúdií; neistota plynie aj z nízkeho počtu analyzovaných účastníkov štúdií (ZUMA-2: 68; SCHOLAR-2 nevážená vzorka: 59, vážená efektívna vzorka: 100). Zníženie rozdielov v charakteristikách populácii ZUMA-2 a SCHOLAR-2 sa vykonalo naprieč kovariátmi, ktoré boli podľa DR vybrané na základe klinickej relevantnosti, dostupnosti a štatistickej úvahy; napriek tomu je predložené nepriame porovnanie späté s rizikom bias vyplývajúcim z neistoty týkajúcej sa reálneho prekrytia sa populácií daných štúdií vzhľadom na iné, v porovnaní nezachytené neznáme alebo nemerané prognostické faktory. Napríklad, medzi relevantnými prognostickými faktormi boli pôvodne aj blastoidná morfológia and Ki67, avšak napokon nemohli byť v porovnaní zahrnuté kvôli vysokému počtu chýbajúcich údajov v SCHOLAR-2 [36].

Externá validita

Klinická štúdia ZUMA-2

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom na to, že skúma účinnosť KTE-X19 v populácii takmer zhodnej s populáciou navrhovanou v indikačnom obmedzení, niektoré aspekty však pravdepodobne nebudú korešpondovať so situáciou v slovenskej klinickej praxi.

Do štúdie ZUMA-2 bolo zapojených 33 centier, pričom 92% z ITT populácie predstavovali pacienti z USA [34, str. 34; 33]. Do štúdie neboli zaradení pacienti zo Slovenska, sledovaný súbor preto nemusí byť úplne reprezentatívny voči slovenskému kontextu.

Nadväzujúc na obavy spomenuté v časti Interná validita týkajúce sa výberu pacientov, nie je vylúčené, že účastníci zaradení do kohorty 1 mohli mať priaznivejší celkový stav ako pacienti liečení v bežnej klinickej praxi. Osemdesiatpäť percent ($n = 58$) pacientov malo III.- IV. štádium ochorenia, čo by mohlo zodpovedať klinickej praxi, avšak až 65% ($n=44$) malo ECOG skóre 0 (plne aktívny človek). Klinickí poradcovia NICE tiež poznamenali, že existuje značný vekový rozdiel medzi pacientami v ZUMA-2 (medián veku 65 rokov, priemer veku 63,2 roka) a vekom pacientov s MCL v čase diagnózy (medián veku v Spojenom kráľovstve 72,9 roka) [34, str. 37]. Podľa limitovanej vzorky pacientov zapojených do analýzy Slolympu je priemerný vek pacienta v čase začatia liečby ibrutinibom 65 rokov a medián 65 rokov, čo tiež naznačuje vyšší vek pacientov spĺňajúcich indikačné obmedzenie pre CAR T-bunkovú liečbu [1, odpoveď na výzvu]. Podhodnotený je aj podiel žien v populácii ZUMA-2 (v ITT, $n = 12$, 16%). Klinický odborník pre NICE tiež vyjadril špecifickú obavu týkajúcu sa externej validity: relatívne vysoké percento pacientov v štúdiu malo vlastnosti ochorenia spájané s horšou prognózou (refraktérnosť na BTKi, histopatologický variant, Ki-67 index), pričom stále spĺňali kritérium ECOG 0/1- v rutínnej klinickej praxi je podľa neho ťažké nájsť pacientov s podobnými charakteristikami [39, str. 320]. DR sa pre EMA zaviazal dodať post-autorizačné štúdie týkajúce sa dlhodobej účinnosti a bezpečnosti ako aj analýzu poukazujúcu na prínosy pre podskupiny nedostatočne zastúpené v populácii vybranej do pivotnej štúdie ZUMA-2- ženy, starší pacienti a pacienti s horšou prognózou, ako „bulky“ typ ochorenia [3, str. 127].

EMA uvádza, že účastníci, ktorí dosiahli OR, mali možnosť dostať druhú infúziu liečby KTE-X19, ak došlo k progresii ochorenia > 3 mesiace po prvej infúzii, čo sa uplatnilo pri dvoch pacientoch [3, str. 87]; v našom hodnotení však na základe vyjadrenia DR nepredpokladáme opätovnú aplikáciu KTE-X19.

Klinickí odborníci sa pre CADTH tiež vyjadrili k inklúznym kritériám vyžadujúcim absolútny počet neutrofilov $\geq 1000/\mu\text{l}$, počet krvných doštičiek $\geq 75000/\mu\text{l}$ a absolútny počet lymfocytov $\geq 100/\mu\text{l}$ v liečebnej praxi predpokladajú podanie lieku pacientom, ktorí by tieto minimálne počty zo štúdie nespĺňali [38, str. 11]. Okrem toho, podiel pacientov v štúdiu, ktorých stav vyžadoval podanie premostovacej liečby (37%, $n=25$), považovali klinickí odborníci za nižší ako podiel pacientov, ktorí by potrebovali premostovaciu liečbu v praxi [38, str. 7]. Tieto predpokladané odchýlky sú podporené zisteniami zo štúdie údajov z reálnej praxe získaných v rámci Európskeho programu včasného prístupu k liečbe Tecartom: premostujúca terapia bola potrebná až u 82% ($n=32$) pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu [40].

Podľa NICE mohlo naopak dôjsť aj k skresleniu podceňujúcemu účinok KTE-X19, a to v dôsledku vysokého počtu predošlých línií liečby v mITT populácii- až 81% ($n=55$) pred tým absolvovalo aspoň tri línie, išlo teda o výrazne predliečených pacientov. Keďže pri každej ďalšej línii liečby sa prognóza zhoršuje a zároveň ibrutinib predstavuje v našom kontexte štandard aplikovaný už v druhej línii, je možné, že táto základná charakteristika mohla vnieť negatívne skreslenie do odhadov prežitia [34, str. 37].

Nepriame porovnanie so SCHOLAR-2

Nepriame porovnanie bolo založené na pripodobnení populácie zo štúdie SCHOLAR-2, dostávajúcej SoC, na populáciu zo štúdie ZUMA-2. Externá validita nepriameho porovnania je preto obdobná externej validite pre štúdiu ZUMA-2.

Populácia SCHOLAR-2 sa najprv zúžila na pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0/1 ($n=59$) a následne boli IPW metódou vygenerované váhy, ktoré zmiernili veľkosť rozdielov naprieč kľúčovými kovariátmi (viď Obrázok 8) a prispôbili túto vzorku na ZUMA-2; toto prispôbenie zmenšilo efektívnu vzorku na 100 pacientov. Nakoľko stav ECOG nebol jedným z kovariátov vo vybranom PS modeli získanom IPW metódou, v prispôbenej vzorke SCHOLAR-2 ($n=100$) je značne vyšší podiel pacientov s ECOG skóre 1 (100% vs 65% v ZUMA-2), čo zvyšuje externú validitu nepriameho porovnania vo vzťahu k situácii, ktorú očakávame v klinickej praxi. Každopádne, ako už bolo spomenuté v časti Interná validita, vysoké percento pacientov analyzovaných v SCHOLAR-2 malo chýbajúce údaje o výkonnostnom stave podľa ECOG, čo je spojené s rizikom skreslenia. Nie je zrejmé, aký podiel pacientov z retrospektívnej štúdie SCHOLAR-2 by spĺňal ostatné inklúzne kritéria pre zaradenie do štúdie ZUMA-2.

Pacienti v štúdiu SCHOLAR-2 dostávali po zlyhaní BTKi rôzne liečebné režimy a samotný zámer štúdie bol odhadnúť OS po liečbe BTKi. Záchranné liečby používané po BTKi boli najčastejšie na báze lenalidomidu (17,4%), BR (16,8), alebo išlo o iné chemoterapeutické režimy (14,8%) [35]. Keďže neexistuje štandard liečby v kontexte r/r MCL, jedná sa o porovnanie s mixom komparátorov. Vo vyselektovanej vzorke 59 pacientov porovnávaných s populáciou ZUMA-2 nie je zastúpenie post-BTKi režimov známe, preto nie je možné určiť, do akej miery daná podmnožina reprezentuje liečebné režimy aktuálne používané v slovenskej praxi, z ktorých najpoužívanejším je zvolený komparátor BR.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia KTE-X19 pre indikáciu r/r MCL s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Aktuálne prebieha štúdia ZUMA-2 pre dodatočne pridanú kohortu 3 na pokyn americkej agentúry FDA (NCT04880434), primárne ukončenie štúdie sa predpokladá v 07/2024 [28]; exklúzne kritéria však z kohorty 3 vylučujú pacientov s predošlou liečbou BTKi, preto budú jej výsledky menej relevantné pre hodnotenú indikáciu. Zároveň sa môžu pacienti v USA s inými B-bunkovými malignitami zapojiť do Expanded Access štúdií NCT04162756 [41] a NCT05776134 [42].

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

KTE-X19 pri požadovanej výške úhrady 393 724,79 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol ICUR voči SOC vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 181 086,42 eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje KTE-X19 ICUR voči SOC vo výške 313 961 eur / QALY, pričom prahová hodnota je 181 086 eur.** KTE-X19 dosahuje klinický prínos voči komparátoru SOC ■■■.

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

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s 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 dôvodov, že DR v ekonomickom modeli používa porovnanie s mixom intervencií, ktorých reálne zastúpenie v klinickej praxi je nejasné. Zároveň prínosy intervencií modeluje na základe jednoramennej, otvorenej štúdie ZUMA-2, čo generuje vysokú mieru neistoty z hľadiska skreslenia výsledkov. Pacienti v štúdií Zuma-2 boli podľa CADTH všeobecne zdravší, ako očakávajú vo všeobecnej populácii. Ďalej prínosy vstupujúce do modelu sú modelované na základe celkového prežívania a prežívania bez progresie pacientov všeobecne mladších, ako predpokladáme v klinickej praxi na SR (vek 63 vs 68 rokov).

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

DR v pôvodnom scenári predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami štúdie ZUMA-2 odčítané v decembri roku 2020. V rámci výzvy na súčinnosť č. 1 DR doplnil novšie dáta pri 35,6 mesačnom sledovaní, odčítané v júli 2021. Za základný scenár považujeme aktualizované nastavenie modelu doloženého na základe výzvy č. 2.

V rámci zachovania prehľadu nastavení, v texte okrem základného scenáru popisujeme nastavenia pôvodného scenáru, ako aj scenáru po výzve č.1.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie ZUMA-2 pri 35,6 mesačnom mediáne sledovania. Porovnanie s komparátorom SOC je vytvorené pomocou samostatnej parametrizácie OS a PFS zo štúdie McCulloch et. al. DR do modelu zapracoval aj porovnanie s SOC pomocou samostatnej parametrizácie K-M dát pre OS zo štúdie SCHOLAR-2.

V modeli je možné zmeniť nastavenie na model zmiešaného vyliečenia (z ang. mixed cure model, MCM). MCM model pracuje s predpokladom, že existuje podiel pacientov, ktorí sú vyliečení už od cyklu 0 po podaní KTE-X19. DR toto nastavenie preferoval vo svojom pôvodne predložennom scenári a scenári po výzve č.1. Nastavenie PSM zvolil až v odpovedi na výzvu č. 2.

DR v základnom scenári používa naivné porovnanie. Parametrizácie pre obe štúdie upravil tak, aby priblížil populácie oboch štúdií z pohľadu prognostických faktorov. Jedinú skupinu pacientov, ktorú DR vylúčil z porovnania aj v naivnom, neupravenom porovnaní, sú pacienti s ECOG 2 a viac v štúdiách Scholar-2 a McCulloch et. al., keďže v štúdiách pre posudzovanú intervenciu ZUMA-2 boli zaradení pacienti len so skóre ECOG 0-1.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Akceptujeme PSM model. Model MCM sa používa v ekonomických hodnoteniach pri ochoreniach, pri ktorých sa u niektorých pacientov očakáva dlhodobá remisia. Podľa ERG nie je jasné, či je možné očakávať dlhodobú remisiu v prípade ochorenia r/r MCL, pričom sa vo svojej argumentácii odvoláva na štúdiu Eskelund et. al., podľa ktorej možno pozorovať vyskytujúce sa relapsy a zvýšené riziko mortality u pacientov s MCL aj v prípade dlhodobej remisie. [43, str. 70]. Relatívne lineárny pokles v celkovom prežívaní a prežívaní pred progresiou je zjavný aj na základe priebehu najnovších K-M dát doložených na základe výzvy č. 1. Vzhľadom na trend poklesu K-M dát nepredpokladáme, že sa časť pacientov vylieči, a preto preferujeme PSM model.
- Riziko v neistote nastavenia MCM ilustruje aj pokles predpokladanej miery frakcie vyliečených pacientov. Podľa pôvodne dodaného modelu, s kratším časom sledovania zo štúdie DR v pôvodnom scenári predpokladal, že ■■■ pacientov sa po podaní lieku vyzdraví, pričom v aktualizovanom scenári na základe odpovede na výzvu č. 1 v nastavení podľa DR sa toto percento znížilo na ■■■ pacientov, pričom vo všetkých ostatných parametrizáciách sa toto percento blížilo 0. Pokles je zobrazený v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).
- Dizajn štúdie ZUMA-2 vnáša neistotu, keďže išlo o otvorenú jednoramennú štúdiu, teda štúdiu s vysokým rizikom skreslenia výsledkov porovnania účinnosti prínosov s inými intervenciami. Spomenutú neistotu považujeme za nutnú odzrkadliť v požadovanej zľave.

Tabuľka 10: Prehľad podielu vyliečených pacientov podľa parametrizácií (KTE-X19) – nastavenie MCM

	Pôvodný scenár	Scenár po výzve č.1 (novšie dáta)
	Cure frakcia	Cure frakcia
Exponential	■■■	■■■
Gamma	■■■	■■■
Gen Gamma	■■■	■■■
Gompertz	■■■	■■■
Loglogistic	■■■	■■■
Weibull	■■■	■■■
Lognormal	■■■	■■■

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

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 63,2 roka (prebrané zo štúdie ZUMA-2, „safety“ populácia), model pracuje s priemernou váhou pacientov 81,8 kg a 1,98 m² plochou tela. Zvolený bol časový horizont 36 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje v niektorých bodoch **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predložený 36-ročný horizont je celoživotný (modelovanie do veku maximálne 100 rokov). Považujeme ho za akceptovateľný. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Podľa CADTH pacienti, ktorí boli zaradení do štúdie ZUMA-2, sú vo všeobecnosti zdravší ako priemerní pacienti s ochorením r/r MCL indikovaní na liečbu KTE-X19 [44], čo potencionálne nadhodnocuje prínos v kvalite života a celkové prežívanie oproti priemernej populácii.
- DR pri modelovaní všeobecnej úmrtnosti za účelom odhadu pomeru žien a mužov v populácii používa štatistiky rozdelenia podľa pohlaví z populácie Spojeného kráľovstva. Uvedená skutočnosť má zanedbateľný vplyv na ICUR, preto sme nastavenie nemenili.
- Zmenili sme nastavenie veku z počiatočných 63,2 na 68, čo zvýšilo ICUR o približne 35-tisíc eur / QALY oproti základnému scenáru. Pôvodne sme preferovali zvýšenie až na 70 rokov, ale vzhľadom na argument z odpovede na výzvu č.3 (bližšie opísaný v časti 9.4), že intervenciu Tecartus budú užívať najmä pacienti mladší a v lepšom výkonnostnom stave, sme vek upravili na nižší. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie: Parameter s potenciálne vysokým vplyvom na ICUR v modeli tvorí vek. Podľa publikácie Ladická [45] je medián veku pacientov diagnostikovaných s MCL 65 rokov, pričom podľa publikácie Drgoňa [46] je medián v rozmedzí 65-70 rokov. Uvedené mediány sa avšak vzťahujú na diagnostikované MCL bez statusu refraktérneho a relabovaného MCL. Podľa štúdie SCHOLAR-2 bol medián veku pacientov pri diagnostikovaní MCL 68 rokov a pacientov, ktorí dostali prvú terapiu po liečbe ibrutinibom (r/r MCL) 71 rokov. Medián rozdielu medzi diagnostikovaním MCL a stavom r/r MCL teda predstavoval 3 roky. [47] Vzhľadom na uvedené sa domnievame, že mediánový vek pacientov s r/r MCL v Európe sa nachádza v rozmedzí 68-73 rokov, pričom zvolená hodnota 68 rokov tvorí dolnú hodnotu rozpätia. Považujeme za dôvodné predpokladať, že práve mladší pacienti v lepšom výkonnostnom stave budú indikovaní na terapiu Tecartom (s ohľadom na náročnosť zákroku).

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve na súčinnosť č. 2 predložil výsledky jednoramennej, otvorenej štúdie ZUMA-2 (bližšie opísanej v časti 4.2.3) z data cut-off v júli 2021 pri 35,6 mesačnom sledovaní, z nich odvodzuje prínos a bezpečnosť KTE-X19 v porovnaní s SOC. Prínos KTE-X19 voči SOC DR predpokladá pomocou výsledku naivného nepriameho porovnania samostatne so štúdiou McCulloch et. Al. DR predložil samostatné porovnanie so štúdiou SCHOLAR-2, v ktorej boli v rôznych líniiach liečby zastúpené intervencie ako cytarabín, bendamustín+rituximab, BTKi a ostatné chemoterapie.

Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce udalosti odvodené z výsledkov ZUMA-2, do úvahy DR berie nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac, ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5 % pacientov. Pre komparátor DR nemodeluje výskyt žiadnych nežiaducich udalostí spojených s liečbou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Základné nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Z predložených porovnaní so štúdiou ZUMA-2 za účelom odhadu inkrementálnych prínosov a nákladov lieku KTE-X19 **neakceptujeme** použitie porovnania so štúdiou McCulloch et. Al. v základnom scenári, preferujeme porovnanie prínosov zo štúdií ZUMA-2 a SCHOLAR-2. Podľa NIHO je štúdia SCHOLAR-2 relevantnejšia voči klinickej praxi na Slovensku, keďže obsahuje zastúpenie komparátorov z klinickej praxe, keďže ide o štúdiu RWE, ako McCulloch et. al. (v ktorom boli zastúpení iba pacienti s bendamustín+rituximab). Zároveň DR použil v nepriamom porovnaní so štúdiou SCHOLAR-2 najnovšie dáta zo štúdie ZUMA-2 (medián sledovania 35,6 mesiaca). Nižšie v hodnotení preto uvádzame výsledky porovnania so SCHOLAR-2.
- DR do modelu aj napriek výzve nezpracoval podľa NIHO klinicky hodnovernejšie nastavenie váženého porovnania pomocou metódy IPW štúdie ZUMA-2 a SCHOLAR-2, ktoré by NIHO zvolilo ako preferované nastavenie v prípade jeho dostupnosti. Podľa výsledkov predloženej IPW analýzy vychádza naivné porovnanie výsledkov štúdií ZUMA-2 a SCHOLAR-2 podobne, resp. pravdepodobne dokonca konzervatívnejšie v porovnaní s neváženým (výsledky bližšie diskutujeme v časti 5.2.4). Vzhľadom na uvedené predpokladáme, že neistota plynúca z použitia neváženého porovnania štúdií ZUMA-2 a SCHOLAR-2 miesto preferovaného váženého generuje iba nízku mieru neistoty a považujeme toto použitie za akceptovateľné.
- Ako bližšie opisujeme v časti 4.4.2, na základe analýzy Slovlympu, resp. vyjadrenia odborníka č. 1, v klinickej praxi na Slovensku sa okrem kombinácie bendamustín+rituximab používa aj alebo cytarabín či

rituximab samostatne, rádioterapia, kortikoidy a iné off-label lieky. DR modeluje prínosy komparátoru na základe skupiny rôznych intervencií (zastúpených v štúdií SCHOLAR-2), ktorých reálne zastúpenie v štandardnej klinickej praxi na Slovensku je nejasné, ako bližšie opisujeme v časti 3.2.4. Uvedená skutočnosť zvyšuje neistotu v prenositeľnosti výsledku modelovaných prínosov na Slovenskú prax.

- Nezapočítanie nežiaducich udalostí pre komparátor považujeme za pozitívne riziko v hodnotení.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR v základnom scenári v ramene s KTE-X19 parametrizuje K-M dáta celkového prežívania zo štúdie ZUMA-2 pomocou log-normálnej funkcie. Prežívanie u komparátora DR v základnom scenári modeluje použitím K-M dát zo štúdie SCHOLAR-2, ktoré parametrizuje pomocou Weibullovej krivky. DR v základnom scenári používa neadjustované K-M dáta voči ZUMA-2 (avšak aj pri naivnom porovnaní zaradil do porovnania so SCHOLAR-2 iba pacientov s ECOG 0-1, keďže do štúdie ZUMA-2 mohli byť zaradení iba pacienti s týmto výkonnostným stavom).

V pôvodnom scenári a v scenári po výzve č.1 DR preferoval nastavenie MCM. V nastavení MCM v ramene s KTE-X19 model predpokladá frakciu pacientov, u ktorých dôjde k úplnému vyliečeniu od 0. cyklu po podaní KTE-X19. DR parameter podielu vyliečených pacientov získava z parametrizácií (podiel vyliečených pacientov sa líši v závislosti od vybranej parametrizácie). Pacienti, ktorí sú v tomto pôvodnom modeli vyliečení, ďalej prežívajú podľa tabuliek všeobecnej mortality z roku 2022 upravených pomocou štandardného pomeru úmrtnia (SMR = 1,09).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie log-normálnej funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

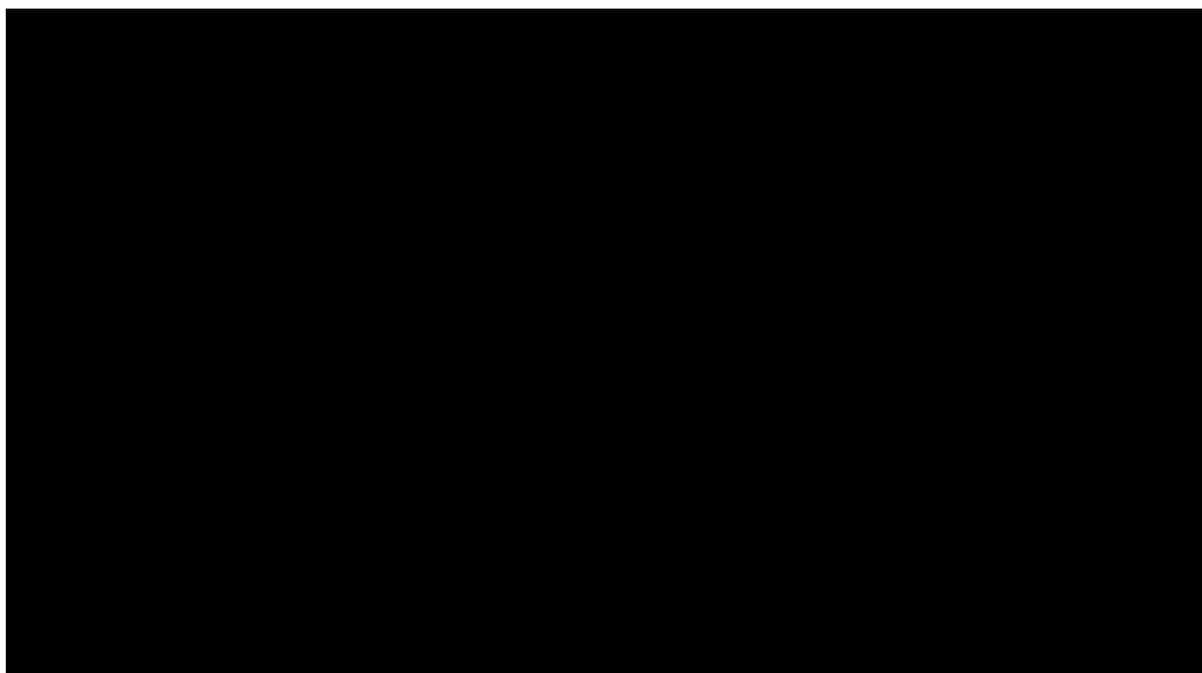
- Rozdiel v parametrizáciách je malý, ale na základe vizuálneho fitu ako aj AIC/BIC parametrov sme pôvodne preferovali exponenciálnu parametrizáciu, ktorá je najlepšia podľa AIC/BIC kritérií. Zároveň, vzhľadom na odporúčanie NICE, v ktorom odporúča zvoliť rovnakú extrapoláciu pre obe ramená, sme preferovali použitie exponenciálnej parametrizácie aj pre K-M dáta zo štúdie SCHOLAR-2 pre rameno SOC [48]. Dopad zmeny parametrizácií na ICUR by predstavoval približne 36-tisíc eur / QALY. Vzhľadom na argumenty DR v odpovedi na výzvu č.3 (bližšie opísané v časti 9.4), akceptujeme pôvodné nastavenie. Podľa metodiky NICE [48] je v odôvodnených prípadoch možné uvažovať o rozdielnych parametrizáciách pre intervenčné ramená, ak nie sú “drasticky odlišné”. Keďže mechanizmus účinku SOC a Tecartu je rozdielny, je možné uvažovať o rozdielnom rozložení prínosov intervencií v čase aj s vzhľadom na lepší štatistický a vizuálny fit zvolených rozdielnych parametrizácií.
- Výber parametrizácií (Obrázok 13, Obrázok 14) ako aj AIC/BIC kritéria uvádzame nižšie (Tabuľka 11). AIC/BIC pre parametrizácie komparátora DR nedodal, čo vnáša neistotu pri výbere vhodnej parametrizácie.

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	KTE-X19		SOC (SCHOLAR-2)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential			DR nedodal AIC/BIC kritériá pre parametrizácie K-M dát zo SCHOLAR-2	
Weibull				
Lognormal				
Loglogistic				
Gompertz				
Generalised Gamma				

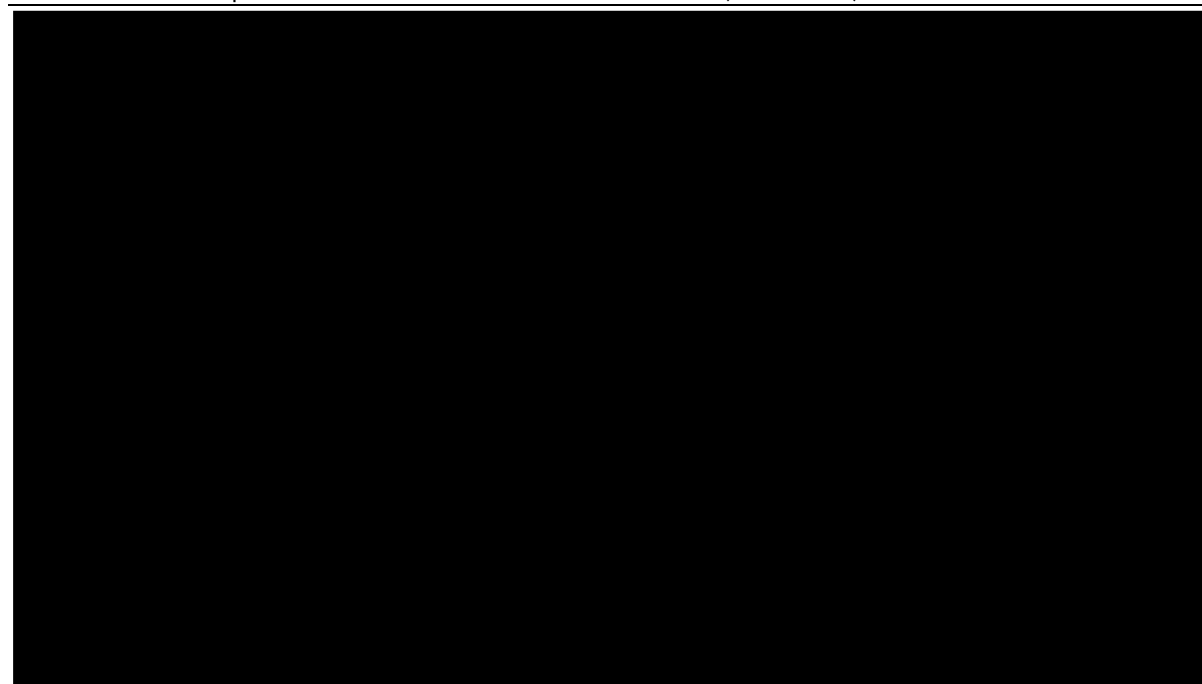
Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene KTE-X19 v ukazovateli OS



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

Obrázok 14: Prehľad parametrizácií v ramene SOC v ukazovateli OS (SCHOLAR-2)



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR a podkladovej štúdie

Prežívanie bez progresie

DR v základnom scenári v ramene s KTE-X19 parametrizuje K-M dáta prežívania bez progresie zo štúdie ZUMA-2 pomocou log-normálnej funkcie. Prežívanie bez progresie pre rameno SOC DR odvodzuje naviazaním pomerom rizík medzi OS a PFS prevzatým zo štúdie McCulloch et.al., ktoré následne aplikuje na modelovanú krivku celkového prežívania zo štúdie SCHOLAR-2. DR PFS limituje všeobecnou mortalitou a OS.

DR v základnom scenári používa neadjustované K-M dáta voči ZUME-2 (avšak aj pri naivnom porovnaní zaradil do porovnania so Scholar-2 iba pacientov s ECOG 0-1, keďže do štúdie ZUMA-2 mohli byť zaradení iba pacienti s týmto výkonnostným stavom).

V pôvodnom scenári a v scenári po výzve č.1 DR preferoval nastavenie MCM . V nastavení MCM v ramene s KTE-X19 model predpokladá frakciu pacientov, u ktorých nikdy nedôjde k progresii. DR parameter podielu vyliečených pacientov odvodzuje z parametrizácií (podiel vyliečených pacientov sa líši v závislosti od vybranej parametrizácie).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

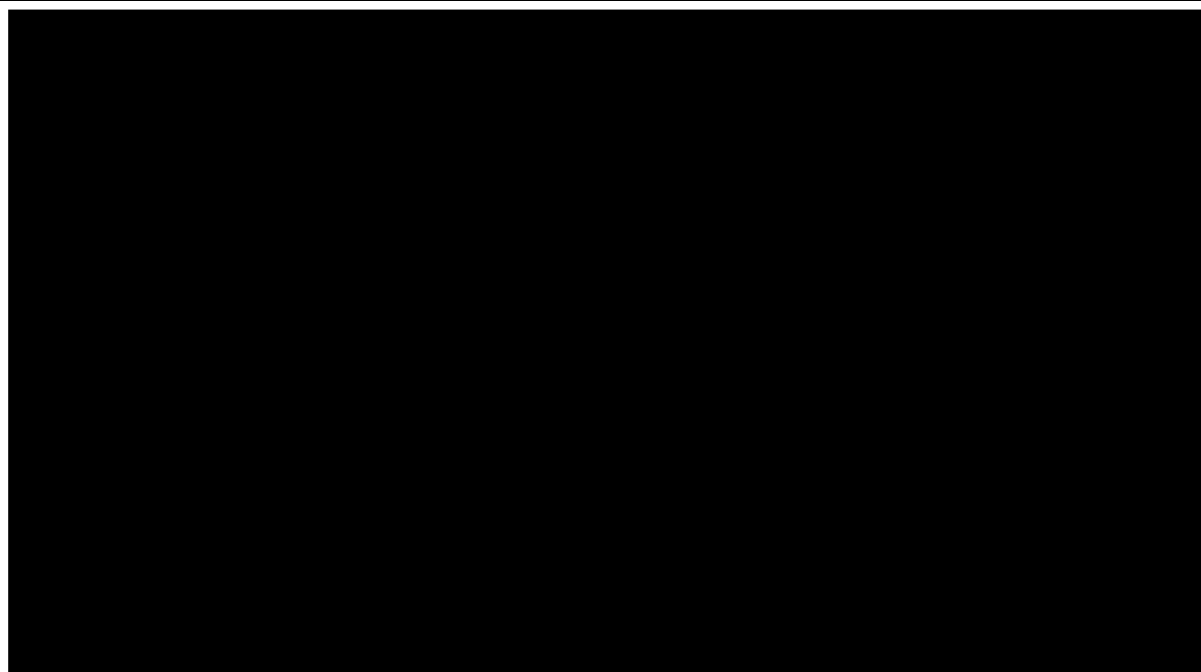
- Akceptujeme použitie log-normálnej funkcie pre parametrizáciu K-M dát prežívania bez progresie zo štúdie ZUMA-2, ktorú DR používa v základnom scenári. Pôvodne sme uvažovali nad exponenciálnou parametrizáciou (vzhľadom na uvažovanú exponenciálnu parametrizáciu OS prínosov zo štúdie ZUMA-2 a SCHOLAR-2), keďže metodika NICE DSU odporúča vybrať rovnakú parametrizáciu pre obe porovnávané intervencie [48], okrem odôvodnených situácií, pri ktorých je možné vybrať rozdielnú parametrizáciu, ak nie sú “drasticky odlišné”. Keďže DR odvodzuje PFS pre rameno s komparátorom naviazaním pomeru rizík medzi OS a PFS štúdie McCulloch na krivku OS, vybraním inej parametrizácie K-M dát pre PFS ako pri OS (pri ktorom preferujeme Weibullovú parametrizáciu) by zapríčinilo rozdielne modelovanie PFS medzi intervenciou a komparátorom (pri ktorom je parametrizovanie PFS priamo závislé od vybranej parametrizácie OS). Keďže mechanizmus účinku SOC a Tecartu je rozdielny, je možné uvažovať o rozdielnom rozložení prínosov intervencií v čase, čo je zrejmé aj vzhľadom na lepší štatistický a vizuálny fit zvolených rozdielnych parametrizácií. Z uvedeného dôvodu akceptujeme pôvodne nastavenie DR.

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	KTE-X19		SOC (SCHOLAR-2)	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Exponential			DR nedodal AIC/BIC kritériá pre parametrizácie K-M dát zo SCHOLAR-2	
Weibull				
Lognormal				
Loglogistic				
Gompertz				
Generalised Gamma				

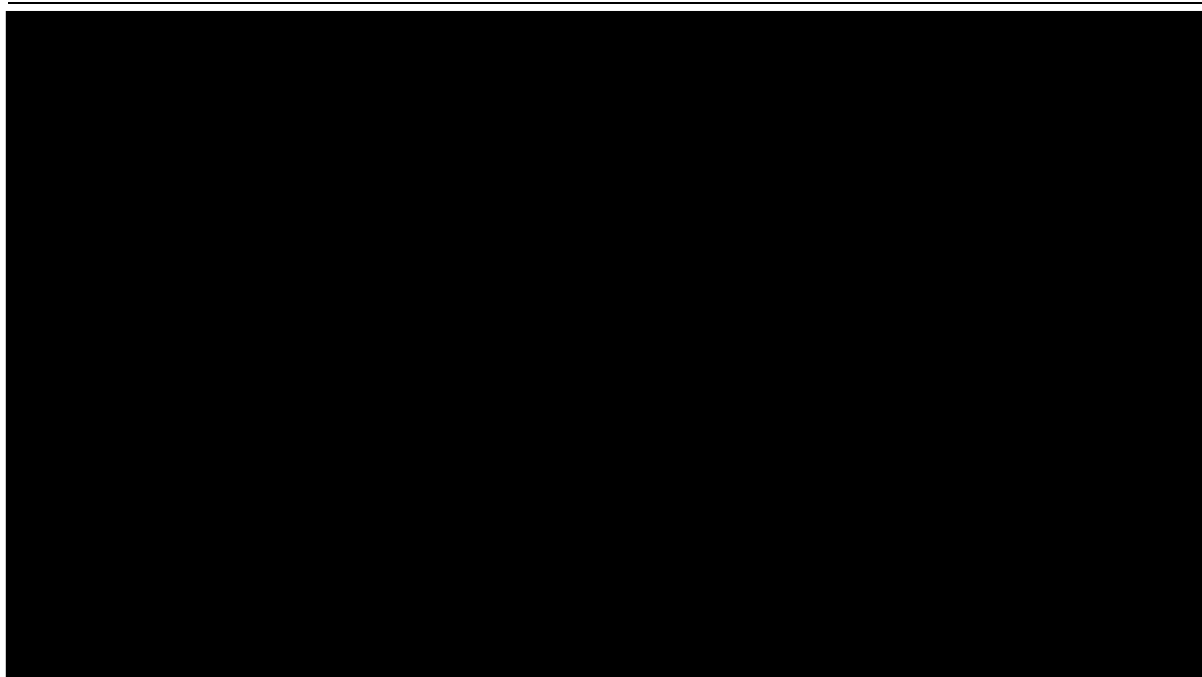
Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene KTE-X19 v ukazovateli PFS



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

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene SOC v ukazovateli PFS (SCHOLAR-2)



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

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos KTE-X19 časom nevypadá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme v súlade s predošlými NIHO hodnoteniami CAR-T terapiami. Rovnaký predpoklad akceptoval vo svojom hodnotení aj NICE [43, str. 103].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR v základnom scenári, v aktualizovanom modeli dodanom na základe výzvy č. 2 predložil nastavenie, v ktorom aplikoval hodnoty kvality života priamo zo štúdie ZUMA-2 pre stav pred progresiou (aj pre pacientov po 60 mesiacoch v stave pred progresiou), pričom stav po progresii odvodil od rozdielu medzi stavom pred a po progresii z hodnotenia liečiva ibrutinib v NICE [49].

Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu nežiaducich udalostí boli prebrané zo štúdie ZUMA-2.

Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli – základný scenár

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou (do 60 mesiacov)	■
Pred progresiou (po 60 mesiacoch)	■
Po progresii	■

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

V modeli bolo možné zvoliť aj alternatívne nastavenie, ktoré DR používal aj pôvodnom scenári. V ňom sa modelujú hodnoty kvality života podľa hodnotenia NICE Ibrutinibu v r/r MCL indikácii [49, str. 39]. DR v tomto nastavení hodnotu kvality života pre stav pred progresiou po 60 mesiacoch od začiatku liečby odvodzuje od hodnoty kvality života všeobecnej populácie vo veku pri začiatku liečby, teda pri priemernom veku 63,2 roka.

Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli – alternatívne nastavenie

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou (do 60 mesiacov)	0,780
Pred progresiou (po 60 mesiacoch)	0,809
Po progresii	0,680

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Neakceptujeme nastavenie kvality života podľa štúdie ZUMA-2, preferujeme alternatívne nastavenie podľa hodnotenia NICE ibrutinibu. V nastavení podľa štúdie ZUMA-2 majú pacienti vyššiu kvalitu života pred progresiou (0,824) ako v priemernej populácii pri veku 63 rokov (0,809; podľa publikácie Ara and Brazier [50]). Vzhľadom na charakter ochorenia nepovažujeme za pravdepodobné, že kvalita života by bola vyššia ako u priemernej populácii. Dopad zmeny nastavenia na ICUR predstavuje zvýšenie o približne 10-tisíc eur / QALY.
- Neakceptujeme hodnotu kvality života pred progresiou po 60 mesiacoch od začiatku liečby. DR predpokladal, že u pacientov, u ktorých dôjde k úplnému vyliečeniu, stúpne kvalita života. Vzhľadom na skutočnosť, že neakceptujeme, že časť pacientov sa z ochorenia úplne vylieči (zdôvodnenie bližšie opisujeme v časti 5.2.1), preferujeme použitie hodnoty utilít pre nevyliečených pacientov vo výške 0,780 aj pre pacientov, ktorých DR v pôvodnom nastavení považoval za vyliečených. Dopad zmeny nastavenia na ICUR predstavuje zvýšenie o približne 5-tisíc eur / QALY.

Tabuľka 15: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli – preferované nastavenie NIHO

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou (do 60 mesiacov)	0,780
Pred progresiou (po 60 mesiacoch)	0,780
Po progresii	0,680

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

5.2.6. Náklady

Náklady súvisiace s podaním KTE-X19

Pred podaním KTE-X19 v modeli predloženom DR pacienti podstúpia leukaferézu a chemoterapiu (fludarabín a cyklofosfamid). Časť pacientov bude pred chemoterapiou dostávať aj premostovaciu terapiu (podľa DR 36,8%) rituximab, bendamustín, cytarabín. V modeli všetkým pacientom bude podávaná chemoterapia v ústavnej starostlivosti, zatiaľ čo premostovacia terapia bude podávaná ambulantne. Náklady na podanie chemoterapie a leukaferézy sú zarátané pomocou DRG kódu (výkon 8r171.1 + DRG R61G).

Náklady na administráciu DR modeluje pomocou DRG R61G. DR modeluje aj čas strávený v nemocnici pri podaní KTE-X19. DR uvádza, že priemerný čas strávený v nemocnici je 21 dní (z toho 23% pacientov bude hospitalizovaných na JIS a zvyšní na bežnom oddelení). DR túto hospitalizáciu modeluje pomocou váženého priemeru kódov DRG R61G (onkologické oddelenie, prerátaný 21 potrebných dní podľa údajov zo štúdie ZUMA-2) a DRG R63D (JIS). Ako základnú sadzbu DR používa sadzbu Národného onkologického ústavu (NOÚ) pre hospitalizáciu na JIS a sadzbu skupiny 6: „špecializovane zamerané zdravotnícke zariadenia“ pre hospitalizáciu na bežnom oddelení.

Tabuľka 16: Náklady súvisiace s podaním KTE-X19

Výkon	Náklady (výsledné náklady)	Zdroj
Leukaferéza	3 607,48 €	výkon 8r171.1 + DRG R61G
Administrácia	2 869,77 €	DRG R61G
Hospitalizácia po podaní	8 665,85 €	Vážený priemer DRG R61G (onko-oddelenie, prerátaná na potrebný počet dní) a DRG R63D (JIS)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme** použité DRG kódy pre leukaferézu a lymfodeplečnú chemoterapiu.
- **Neakceptujeme modelované zastúpenie premostujúcej terapie.** Preferujeme nastavenie podľa RWE štúdie Iacoboni et. al. (2022) [40], ktorá skúmala pacientov s MCL na 11 pracoviskách v Európe. Podľa štúdie dostalo premostujúcu terapiu 82% pacientov. Dopad zmeny nastavenia na ICUR predstavuje zvýšenie o približne 500 eur/QALY.
- **Neakceptujeme náklad na leukaferézu** - nastavenie modelu nereflektuje skutočnosť, že leukaferéza bola v štúdií ZUMA-2 podaná o 9,2% pacientom viac (74 pacientov), ako bol podaný KTE-X19 (68 pacientov). Náklady v modeli sme navýšili o predmetný rozdiel. Dopad zmeny nastavenia na ICUR predstavuje zvýšenie o približne 200 eur.

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

KTE-X19 je užívaný jednorázovo na začiatku nultého cyklu. Komparátor rituximab a bendamustín je v modeli užívaný po dobu 5 cyklov (v 4. cykle v dvojnásobnej intenzite) v dávkovaní 70 mg/m² (bendamustín), resp. 375 mg/m² (rituximab). Dávkovanie, ktoré sa podieľa na výpočte nákladov, DR prepočítal na priemernú plochu tela zo štúdie ZUMA-2. Premostovacia terapia a chemoterapia sú užívané v 0. cykle v dávkovaní 70 mg/m² (bendamustín), resp. 375 mg/m² (rituximab).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, neistotu avšak generuje počet modelovaných podaní komparátoru rituximab a bendamustín. Podľa R-BAC500 protokolu [51] sa v indikácii MCL podávajú do maximálne 6 cyklov, pričom DR v modeli pre všetkých pacientov modeluje práve 6 cyklov (resp. 5, ale dvojité podanie v 4. cykle). Podľa štúdie Visco et. al. [52] pritom 95% pacientov dokončilo 4 cyklus a 67% pacientov dokončilo aj 6 cyklus. Nastavenie, v ktorom DR predpokladá, že všetci pacienti budú užívať liek práve 6 cyklov, teda nadhodnocuje skutočné náklady na komparátor, ktoré vzniknú v klinickej praxi. Sila nadhodnotenia je nejasná, predpokladáme ale, že nebude mať veľký vplyv na ICUR, kvôli relatívne lacnej liečbe pri komparátore.

Jednotkové náklady na lieky

DR používa pre KTE-X19 navrhovanú úhradu v ústavnej starostlivosti 393 724,79 €. Infúzia KTE-X19 je v modeli podávaná všetkým pacientom, ktorí do modelu vstupujú (100%). DR v aktualizovanom modeli na základe výzvy č.2 neuvažuje opätovné podanie KTE-X19.

Pre komparátor DR uvažuje, že 100% pacientov by užívalo kombináciu bendamustín/rituximab. Pre lieky užívané podľa plochy tela DR aplikoval normálne rozdelenie, ktorým aproximuje rozdelenie hodnôt plochy tela pacientov v štúdií, a potrebný počet liekoviek pre jednotlivé plochy tela z normálneho rozdelenia, na ktoré následne aplikuje cenu liekoviek podľa 02/2023 kategorizačného zoznamu. DR v základnom scenári predpokladá vyhadzovanie zvyškov a nepredpokladá zdieľanie liekoviek medzi pacientmi.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** aj napriek neistote, bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Odchýlenie od klinickej praxe v modeli generuje nastavenie, v ktorom DR za účelom odhadu nákladov predpokladá, že všetci pacienti budú užívať bendamustín+rituximab. Na základe analýzy Slolympu, resp. vyjadrenia odborníka č.1, sa v klinickej praxi na Slovensku okrem kombinácie bendamustín+rituximab

používa aj alebo RDHAP, R-BAC či rituximab samostatne, ale v menšej miere aj rádioterapia, kortikoidy a iné off-label lieky. Vzhľadom na skutočnosť, že rituximab je najdrahší z kombinácie, pričom chemoterapeutické režimy s ním užívané tvoria len zlomkovú časť z nákladu predpokladáme, že iné potenciálne používané režimy v Slovenskej praxi sa výrazne nelíšia v nákladoch oproti modelovanému nastaveniu.

Náklady na následnú liečbu

DR v modeli neuvažuje následnú liečbu pre intervenciu ani komparátor.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme. V následnej liečbe pri konzultácii s odborníkom č.1 neboli zistené zásadné nezrovnalosti v predloženom nastavení DR.

Náklady na nežiaduce udalosti

DR započítava náklady iba pre CRS, encefalopatiu, hypogamaglobunemiu a pre akútne zlyhanie obličiek. Podľa DR sú zvyšné AE zvládané počas hospitalizácie po podaní KTE-X19. DR počas CRS a encefalopatie započítava náklady na tocilizumab a metylprednizolón (ako kortikosteroid). DR uvažuje dávku tocilizumabu na 1963,2 mg a metylprednizolónu na 490,8 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 08/2023, a teda 2 648,25 eur a 22,18 eur pre tocilizumab, resp. metylprednizolón. Tabuľku výsledných nákladov uvádzame nižšie (Tabuľka 17). Keďže DR nemodeluje výskyt nežiaducich udalostí v ramene s komparátorom, DR v modeli pre rameno s komparátorom nemodeluje ani náklady na zvládanie nežiaducich udalostí.

Tabuľka 17: Náklady na AE

Liečba	Nežiadúca udalosť	náklady na AE
KTE-X19	CRS	€ 2 670,43
KTE-X19	encefalopatia	€ 2 653,85
KTE-X19	akútne zlyhanie obličiek	€ 2 580,24
KTE-X19	hypogamaglobunemia	€ 29 434,91

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Metylprednizolón je hrađený ako súčasť hospitalizácie v rámci hospitalizačného prípadu DRG. Nie je preto potrebné modelovať náklady dodatočne. Zmena nastavenia znižuje ICUR iba zanedbateľne.
- Náklad na nežiadúcu udalosť encefalopatie **neakceptujeme**. 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.
- Podľa katalógu DRG sme zistili nižšiu cenu pripočítateľnú položku tocilizumab v potrebnom dávkovaní pre priemernú plochu tela (od 1800 do 2000mg) vo výške 2229,23 Eur [53]. Zmena nastavenia znižuje ICUR o 165 eur/QALY.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. DR v modeli započítava navyše náklady na monitorovanie ochorenia (preberá z podania Yescarta a Kymriah, resp. Pixurvi) a náklady na paliatívnu starostlivosť. Náklady na paliatívnu starostlivosť DR preberá podľa DRG kódu Z64B vo výške 1157,52 eur. Všetky náklady na zdravotnú starostlivosť vstupujúce do modelu sú uvedené v tabuľke 18.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme cenu 0,63 € na monitoring pacienta po 60 mesiacoch od podania KTE-X19. Vzhľadom na skutočnosť, že neakceptujeme cure effect lieku, preferujeme použitie mesačného nákladu rovnému monitoringu do 60 mesiacov od podania KTE-X19 (55,95 €). Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o približne 367 eur/QALY.

Tabuľka 18: Zoznam ostatných nákladov na zdravotnú starostlivosť vstupujúcu do modelu (mesačný prepočet) podľa DR

Zdrav. starostlivosť	Cena	Zdroj
Monitoring pacienta s MCL do 60 mesiacov od podania KTE-X19	55,93 €	Kymriah, prepočet DR
Monitoring pacienta s MCL nad 60 mesiacov od podania KTE-X19	0,63 €	Kymriah, prepočet DR
Paliatívna starostlivosť	1157,52 €	Z64B; RV: 0,4823; 3 dni; (1157/3)
Röntgen	7,18 €	OAHTA 2022; 5051R
Pravidelný monitoring pre KTE-X19 nad rámec všeobecného sledovania	52,77 €	Yescarta a Kymriah, 2022; prepočet podľa DR (mesačný náklad nad rámec bežnej kontroly)
Pravidelný monitoring pre komparátor SOC nad rámec všeobecného sledovania	0,28 €	Yescarta a Kymriah, 2022; prepočet podľa DR (mesačný náklad nad rámec bežnej kontroly)
Náklady po progresii (ročný náklad)	1 283,53 €	Yescarta, Pixuvri, prepočet podľa DR (ročný náklad)
Krvná transfúzia	65,12 €	8r262.*0
Infúzia krvných doštičiek	41,76 €	8r240.*
Náklady na podanie IV (komparátor – KTE-X19 podávané v rámci hospitalizácie)	39,73 €	OAHTA, 2022, Následné podania chemoterapie (výkony: 3288 + 272 + 2x3294)
CT snímka	147,59 €	OAHTA, 2022; 5204a
PET snímka	500,00 €	OAHTA, 2022, H4011

Zdroj: Prevzaté z ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú. DR nepredpokladá zdieľanie liekoviek.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil aktualizovaný model, v ktorom zmenil viacero nastavení, nielen tie, ktoré boli predmetom výzvy. Uvedená skutočnosť generuje neistotu, že NIHO z časových dôvodov neobjavil všetky detailné zmeny nastavení, ktoré DR do modelu dodatočne zapracoval, čo môže ovplyvniť výsledok hodnotenia.

Model je dostatočne prehľadný, výpočet generuje výsledky prakticky okamžite.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach s 35,6 mesačným mediánom sledovania zo štúdie ZUMA-2 (dodaný v odpovedi na výzvu na opravu 2) s adjustovaným výsledkom porovnania so štúdiou SCHOLAR-2 pomocou metódy IPW. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. KTE-X19 je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči SOC s ICUR 10-tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	KTE-X19	SOC (Scholar-2)
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
spolu	■	■
Náklady		
Náklady súvisiace s liečbou	■	■
Náklady na lieky	■	■
Náklady na aferézu	■	■
Náklady na administráciu liekov	■	■
Náklady na podmienenú chemoterapiu	■	■
Náklady na premostujúcu terapiu	■	■
Náklady na monitoring podľa zvolenej liečby	■	■
Náklady na hospitalizáciu	■	■
Náklady na manažment liečby	■	■
Pred progresiou	■	■
Po progresii	■	■
Ostatné náklady	■	■
Náklady na koniec života	■	■
Nežiadúce udalosti	■	■
spolu	■	■
KTE-X19 vs. SOC		
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
ICUR	■	
Prahová hodnota – násobok *	10	
Prahová hodnota - v eur *	181 086,42 €	

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Zmeny vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 35,6 mesačných dátach ukazuje, že KTE-X19 nie je nákladovo efektívny voči komparátoru SOC pri požadovanej úhrade. DR už na základe výsledku základného scenára pri 35,6 mesačnom sledovaní potrebuje poskytnúť zľavu ■ % na KTE-X19, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

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):

- Neakceptujeme počiatočný vek pacientov v modeli, preferujeme zmenu nastavenia zo 63,2 na 68 rokov.
- Neakceptujeme použitie hodnôt kvality života prevzaté zo štúdie ZUMA-2, preferujeme nastavenie modelácie utilít podľa kvality života z hodnotenia ibrutinibu agentúrou NICE.
- Neakceptujeme hodnotu kvality života pred progresiou po 60 mesiacoch.
- Neakceptujeme modelované zastúpenie premostujúcej terapie. Preferujeme nastavenie podľa RWE štúdie Iacoboni et. al. Podľa štúdie dostalo premostujúcu terapiu 82% pacientov.
- Neakceptujeme modelovaný náklad na leukaferézu, zvýšili sme podiel pacientov s leukaferézou o 9% (o podiel pacientov, ktorí nedostali KTE-X19, ale absolvovali leukaferézu v ZUME-2).
- Neakceptujeme cenu za tocilizumab v modeli, zistili sme nižšiu cenu pripočítateľnej položky tocilizumab v potrebnom dávkovaní pre priemernú plochu tela (od 1800 do 2000mg).
- Neakceptujeme dodatočné modelovanie nákladov na metylprednizolón, keďže je hrađený ako súčasť hospitalizácie v rámci hospitalizačného prípadu DRG.
- Náklad na nežiaducu udalosť encefalopatie neakceptujeme. Väčšina nákladov na AE je už zarátaná pri započítaní nákladov na ústavnú starostlivosť. Nakoľko pri encefalopatii vznikajú náklady navyše len pri pridruženom CRS, na ktorého liečbu je náklad modelovaný samostatne, nepovažujeme modelovanie encefalopatie za podstatné.
- Neakceptujeme cenu 0,63 € na monitoring pacienta po 60 mesiacoch od podania KTE-X19. Vzhľadom na skutočnosť, že neakceptujeme cure effect lieku, preferujeme použitie mesačného nákladu rovnému monitoringu do 60 mesiacov od podania KTE-X19 (55,93 €).

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

KTE-X19 pri požadovanej výške úhrady 393 724,79 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V základnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol ICUR voči SOC vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 181 086,42 eur / QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje KTE-X19 ICUR voči SOC vo výške 313 961,44 eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 181 086,42 eur. KTE-X19 dosahuje klinický prínos voči komparátoru SOC (■■■).

Aby KTE-X19 bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 393 724,79 eur.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický.

Tabuľka 20: Výsledok nákladovej efektívnosti - NIHO scenár

Výsledky	KTE-X19	SOC (Scholar-2)
Roky života (nediskontované)		
QALY		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
spolu		
Náklady		
Náklady súvisiace s liečbou		
Náklady na lieky		
Náklady na aferézu		
Náklady na administráciu liekov		
Náklady na podmienenú chemoterapiu		
Náklady na premostujúcu terapiu		
Náklady na monitoring podľa zvolenej liečby		
Náklady na hospitalizáciu		
Náklady na manažment liečby		
Pred progresiou		
Po progresii		
Ostatné náklady		
Náklady na koniec života		
Nežiadúce udalosti		
spolu		
KTE-X19 vs. SOC		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR	313 961,44 €	X
Prahová hodnota – násobok *	10	X
Prahová hodnota - v eur *	181 086,42 €	X

* doplnené NIHO

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 21: 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
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO 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:

DR v ekonomickom modeli používa porovnanie s mixom intervencií, ktorých reálne zastúpenie v klinickej praxi je nejasné. Zároveň, výsledky účinnosti odvodené z jednoramenných štúdií sú prirodzene náchylnejšie na skreslenie v porovnaní s výsledkami z kontrolovaných randomizovaných porovnaní [34, str. 34]. Pacienti v štúdií Zuma-2 boli podľa CADTH všeobecne zdravší, ako očakávajú vo všeobecnej populácii. Zároveň, prínosy vstupujúce do modelu sú modelované na základe prežívania a prežívania bez progresie pacientov všeobecne mladších, ako predpokladáme v klinickej praxi v SR (63 vs 70). Pozitívne riziko generuje skutočnosť, že DR nepredpokladá nežiadúce udalosti v ramene s komparátorom.

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 sumárnu úhradu VZP za KTE-X19 v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad KTE-X19 vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku KTE-X19.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch so začiatkom od začiatku roka 2023. DR používa prepočet na mesačné cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL (393 724,79 eur pre KTE-X19), resp podľa aktuálneho ZKL 08/2023 pre (bendamustín, rituximab a cytarabín).

DR v modeli odhaduje ročnú incidenciu r/r MCL na 31 pacientov a prevalenciu v roku 2023 na 45 pacientov. Za účelom odhadu DR používa publikáciu Chudej et. al. [54], resp. odhad spotreby lieku Imbruvica na základe výpisu z účtu poistencov NCZI zv uvedenej diagnóze MCL [55].

DR uvažuje stabilný prírastok počtu pacientov medzi rokmi 2023-2027, pričom predpokladá, že z celkového počtu pacientov indikovaných na liečbu KTE-X19 (post BTKi r/r MCL) bude iba 4 % v prvom roku, 18 % v druhom až štvrtom roku a 25 % v piatom roku podaný KTE-X19. DR toto odôvodňuje limitovanými kapacitami certifikovaných centier na podanie KTE-X19, keďže podľa DR je aktuálne finalizovaný proces certifikácie v NOÚ a ďalšie centrá môžu byť certifikované až v neskorších rokoch. Výpočet pacientov, ktorým DR predpokladá, že bude podávaný KTE-X19, je uvedený v Tabuľke 22. Celkové zastúpenie liečob v scenári, ak by bol KTE-X19 zaradený do kategorizácie, je uvedený v Tabuľke 23.

Prežívanie incidentných, resp. prevalentných pacientov DR preberá z modelovaného celkového prežívania z farmako-ekonomického modelu doloženého v podaní, od ktorých odvodzuje dynamiku nákladov na sledovanie, rutinnú starostlivosť, resp. paliatívnu starostlivosť. DR v dopade na rozpočet modeluje aj náklady na administráciu a nežiaduce udalosti (tie iba pre KTE-X19, pre komparátory DR neuvažuje výskyt nežiaducich udalostí, ako bolo bližšie opísané v časti 5.2.3).

Tabuľka 22: Predpokladaný počet pacientov s r/r MCL liečených liekom KTE-X19 v rokoch 2023-2028 (scenár podľa DR)

Charakteristika	2023	2024	2025	2026	2027
Celková populácia v SR (ŠU SR s medziročným poklesom 0,02%) 5,435 milióna	x 0,9998 (ŠU SR)				
% populácie s diagnózou R/R MCL	0,0012% [54]				
% r/r MCL post-BTKi	69,0% (prepočet podľa spotreby lieku Imbruvica v uvedenej diagnóze)				
Prevalencia post-BTKi r/r MCL	0,0008% [54]				
Ročná incidencia MCL po BTKi r/r	0,0006% (prepočet podľa spotreby lieku Imbruvica v uvedenej diagnóze Lymfómu z plášťových buniek - MCL)				
Existujúci pacienti začínajúci liečbu (vyplýva z prevalence)	45	45	45	45	45
Noví pacienti, ktorí začínajú liečbu (vyplýva z incidence)	31	31	31	31	31
Penetrácia trhu	4%	18%	18%	18%	25%
Očakávaný počet pacientov, ktorým bude podaný KTE-X19 (s prihliadnutím na kapacitné možnosti cerifikovaných pracovísk)	3,02	5,56	5,56	5,56	7,72

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

Tabuľka 23: Zastúpenie liekov post BTKi r/r MCL v scenári s kategorizovaným KTE-X19 – (scenár podľa DR)

	2023	2024	2025	2026	2027
KTE-X19	■	■	■	■	■
Rituximab	■	■	■	■	■
Bendamustine	■	■	■	■	■
Cytarabine	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

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 tabuľke nižšie. Model funguje tak, že predpokladá odhady pacientov po 12-mesačných obdobiach, v modeli sa nenachádza odhad dopadu na rozpočet po kalendárnych rokoch.

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

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
počet začínajúcich pacientov	3,02	5,56	5,56	5,56	7,72
Scenár pri kategorizovaní KTE-X19					
náklady na KTE-X19 pri požadovanej úhrade (393 724,79 €)	1 190 081	2 189 547	2 189 109	2 188 671	3 039 213
Ostatné náklady spojené s KTE-X19*	221 607	411 058	416 405	420 769	583 053
Spolu hrubý dopad	1 411 688	2 600 605	2 605 514	2 609 440	3 622 266
Scenár bez KTE-X19					
náklady na rituximab	8 150	16 221	17 774	18 452	24 598
náklady na bendamustín	2 173	4 734	5 667	6 075	7 822
náklady na cytarabín	1 333	2 943	3 565	3 837	4 918
Spolu náklady na nahrádzanú liečbu (scenár bez kategorizácie KTE-X19)	11 656	23 898	27 006	28 364	37 338
Spolu čistý dopad	1 400 033	2 576 706	2 578 507	2 581 077	3 584 930

*Náklady na administráciu, rutinnú starostlivosť, nežiaduce udalosti a ostatné špecifické náklady pre KTE-X19

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

Akceptujeme predpoklady o počte novodiagnostikovaných pacientov s MCL aj o podiele r/r MCL pacientov. **Neakceptujeme** modelovaný pokles populácie podľa DR. Podľa modelovaného vývoja počtu pacientov s diagnózou MKCH-10 C83 váženého podľa pohlaví zo štúdie ZUMA-2 predpokladáme nárast populácie s diagnózou podľa MKCH-10 C83 medzi rokmi 2024-2028 o 1,45% [56].

Neakceptujeme predpokladanú penetráciu trhu. Podľa NICE po úplnej penetrácii dosiahne zastúpenie liečby 90% u pacientov vhodných na Tecartus. Výsledný počet pacientov sme získali aplikovaním pomernej dynamiky penetrácie medzi rokmi podľa DR odčítanej od úplnej penetrácie (90%).

Predpokladáme zaradenie od 1.1.2024. Konštatujeme, že v čase publikovania hodnotenia sa ako najskorší možný termín kategorizácie lieku Tecartus zdá byť 1.2.2023.

Neakceptujeme výpočet pacientov vhodných na liečbu KTE-X19. V štúdií Scholar-2 zo všetkých pacientov, ktorí absolvovali liečbu BTKi, podstúpilo liečbu v ďalšej línii po ibrutinibe 62,1% pacientov. Očakávame, že iba pacienti s výkonnostným stavom 0-1 budú schopní podstúpiť liečbu KTE-X19. Zhruba 64,7% pacientov (po vylúčení pacientov s neznámym stavom ECOG) na liečbe po liečbe ibrutinibom v štúdií Scholar-2 malo výkonnostný stav ECOG 0-1. Aplikovaním horeuvedených predpokladov by bolo maximálne 12 pacientov ročne indikovaných na liečbu KTE-X19 po dosiahnutí úplnej penetrácie (5. rok od kategorizácie) a 30 pacientov z prevalentných v prvom roku.

Neakceptujeme limitáciu počtu pacientov z dôvodu nedostatočných kapacít certifikovaných pracovísk. Predpokladáme, že kapacity budú postupne navyšované certifikáciou ďalších pracovísk tak, aby bolo možné pokryť dopyt po terapiách.

Tabuľka 25: Predpokladaný počet pacientov s r/r MCL liečených liekom KTE-X19 v rokoch 2023-2028 (scenár podľa NIHO)

Charakteristika	2023	2024	2025	2026	2027
Nárast počtu pacientov s diagnózou C83 podľa NCZI	x 1,45% (NCZI)				
% populácie s diagnózou R/R MCL	0,0012% [54]				
% r/r MCL post-BTKi	69,0% (prepočet podľa spotreby lieku Imbruvica v uvedenej diagnóze)				
Prevalencia post-BTKi r/r MCL	0,0008% [54]				
Ročná incidencia MCL po BTKi r/r	0,0006% (prepočet podľa spotreby lieku Imbruvica v uvedenej diagnóze Lymfómu z plášťových buniek - MCL)				
Počet pacientov, ktorí podstúpia následnú liečbu	62,1%				
Existujúci pacienti začínajúci liečbu (vyplýva z prevalence)	28	x	x	x	x
Noví pacienti, ktorí začínajú liečbu (vyplýva z incidence)	19,19	19,47	19,75	20,04	20,33
Penetrácia trhu	14%	65%	65%	65%	90%
Očakávaný počet pacientov, ktorým bude podaný KTE-X19	6,57	12,65	12,84	13,02	18,29

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

Zastúpenie intervencií na trhu obsahuje niektoré aspekty, ktoré **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme zastúpenie liečby, ktoré predpokladá, že pacienti užívajú buď liek rituximab, alebo bendamustín, alebo cytarabín.** V klinickej praxi sa liečivá rituximab, bendamustín a cytarabín užívajú spolu ako kombinácia.
- **Neakceptujeme predpoklad, že skupina pacientov užíva cytarabín.** Na základe vyjadrenia odborníka predpokladáme, že majoritná skupina pacientov v klinickej praxi užíva kombináciu bendamustín +rituximab, ktorú používame aj za účelom modelácie nákladov na komparátora [3.2.4].
- **Neakceptujeme nastavenie, ktoré modeluje náklady pre komparátor iba pre množinu pacientov, ktorí prežijú prvý rok na liečbe.** Nastavenie modelu funguje tak, že náklady na komparátor aplikuje iba pre podiel pacientov, ktorí sa dožijú viac ako jeden rok. Uvedené nastavenie nezodpovedá klinickej praxi, keďže komparátory ibrutinib a rituximab sú užívané od prvého cyklu po dobu maximálne 6 cyklov.
- **Neakceptujeme výšku úhrady za liečivá bendamustín a rituximab** v dopade na rozpočet, upravili sme ich na úhrady z dodaného farmako-ekonomického rozboru, ktoré lepšie reflektujú klinickú prax na SR.
- **Opravili sme nesprávne odčítané PFS a OS hodnoty parametrizácie vstupujúce do výpočtu dopadu na rozpočet.** DR neaplikoval pri prvom 12 mesačnom odčítaní hodnôt parametrizácií OS a PFS vstupujúcich do výpočtu nákladov 12 mesačné údaje, ale 5 mesačné.
- **Vzhľadom na preferované nastavenie vo FEM sme odstránili predpoklad, že niektorým pacientom bude opätovne podaný KTE-X19.**

Tabuľka 26: Zastúpenie liekov post BTKi r/r MCL v scenári s kategorizovaným KTE-X19 – (scenár podľa NIHO)

	2024	2025	2026	2027	2028
KTE-X19	■	■	■	■	■
Rituximab	■	■	■	■	■
Bendamustine	■	■	■	■	■
Cytarabine	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

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 KTE-X19 v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad KTE-X19 vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku KTE-X19.

Kedže v NIHO nastavení bolo predpokladané potenciálne kategorizovanie od 1.1.2024, uvedené dopady pre roky 2024 – 2026 zodpovedajú prvým trom 12-mesačným obdobiam od kategorizácie lieku Tecartus.

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO

	2024	2025	2026	2027	2028
počet začínajúcich pacientov	7	13	13	13	18
Náklady na KTE-X19 pri požadovanej úhrade (393 724,79 €)	2 586 641	4 982 251	5 054 494	5 127 784	7 202 959
náklady na KTE-X19 pri nákladovo efektívnej úhrade ()					
Ostatné náklady spojené s KTE-X19*	224 995	439 693	456 778	471 918	659 763
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade	2 811 635	5 421 944	5 511 272	5 599 702	7 862 722
Hrubý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade					
náklady na nahrádzanú liečbu rituximab	38 431	75 784	79 690	82 792	115 108
náklady na nahrádzanú liečbu bendamustín	16 607	33 747	37 043	39 527	54 333
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	2 756 597	5 312 413	5 394 539	5 477 383	7 693 282
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade					

*Náklady na administráciu, rutinnú starostlivosť, nežiaduce udalosti a ostatné špecifické náklady pre KTE-X19

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Podľa britskej patientskej organizácie Lymphoma Action predstavuje MCL ochorenie s výrazným fyzickým, psychickým a finančným dopadom na pacientov a ich opatrovateľov [39, str. 308]. Súčasná možnosť liečby neposkytuje trváce remisie a pacienti uvádzajú psychické ťažkosti plynúce z prežívaného neistoty v súvislosti s častým výskytom relapsov. Okrem toho je dostupná liečba ChT spájaná s dlhodobými vedľajšími účinkami a zníženou kvalitou života; časté návštevy lekára tiež pôsobia na pacientov a ich opatrovateľov rušivo. V porovnaní s ChT predstavuje jednorázové podanie KTE-X19 značnú výhodu. Následné zlepšenie zdravotného stavu pacientov môže mať pozitívny vplyv na opatrovateľov vo forme zníženej potreby opatery.

Pozorované prínosy v ukazovateľoch ako OR a DOR musia byť posúdené so zreteľom na škody na zdraví, keďže liečba CAR-T terapiou vedie k potenciálne závažným nežiaducim reakciám a krátkodobému zníženiu kvality života. EMA vyhodnotila prínosy okamžitej dostupnosti KTE-X19 pre verejné zdravie ako prevažujúce nad rizikami spojenými s nedostupnosťou údajov z dlhodobého sledovania a na väčšej vzorke pacientov [3, str. 126].

Za špecifické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie považujeme nízky počet pacientov, nakoľko sa jedná o orphan ochorenie. Navyše sa jedná o vysoko zneschopňujúce ochorenie postihujúce najmä starších ľudí, pacienti v horšom zdravotnom stave môžu mať problém cestovať na klinické skúšanie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A vyjadril pozitívne očakávania v súvislosti s implementáciou technológiou, nakoľko podľa neho prinesie rozšírenie zmysluplných, efektívnych terapeutických možností pre pacientov s indikovaným ochorením. Problematické aspekty v zmysle potenciálnych zmien v profesionálnej rovine či v rovine vzťahu pacient-lekár neregistruje. Predpokladáme, že u lekárov starajúcich sa o pacientov s r/r MCL môže nekategorizovanie lieku Tecartus podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom dostupným v zahraničí.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

CADTH identifikoval etické obavy vyplývajúce najmä z vysokých nákladov na liečbu KTE-X19, kapacitných limitácií pre podanie lieku a geografických bariér k prístupu [38, str. 7].

Hradenie lieku Tecartus ukrojí časť finančných zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP), ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet je diskutovaný v časti 6.

Aktuálne je na podávanie bunkovej liečby akreditované len onkohematologické centrum v NOÚ Bratislava. Indikovať CAR T-bunkovú liečbu môžu lekári z centier, kde sa lymfómy liečia (napr. transplantačné centrá), posúdenie indikácie by však malo prebiehať cestou indikačnej komisie pre CAR T liečbu v KOH NOÚ Bratislava. Príprava aj samotná liečba sa spája s nákladmi na cestu a ubytovanie pre pacientov a sprevádzajúce osoby. Pre zaručenie rovného prístupu k včasnej liečbe CAR T terapiou všetkým indikovaným pacientom môže vystať potreba logistickej a finančnej podpory pre pacientov zo vzdialenejších regiónov či sociálne znevýhodnených skupín.

Okrem toho sa môžu z dôvodu vyššieho počtu indikovaných pacientov na liečbu KTE-X19, ako je aktuálne kapacitné možné poskytnúť, objaviť otázky týkajúce sa distributívnej a procedurálnej spravodlivosti, preto je dôležité zaručiť transparentné a verejne obhájiteľné kritéria prioritizácie pacientov [38].

7.2. Organizačné aspekty

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

V súčasnosti je na Slovensku najpoužívanejšou liečbou r/r MCL v 3. línii záchranná imunochemoterapia pozostávajúca z bendamustínu a rituximabu. Komparátory sa podávajú v cykloch prevažne intravenóznou cestou v rámci ambulantnej/ústavnej starostlivosti podľa stavu pacienta.

Podaniu hodnoteného liečiva predchádza niekoľko krokov (indikácia na liečbu, leukaferéza, lymfodeplečná a prípadná premostovacia terapia), čo bude viesť k zvýšeniu organizačnej záťaže v procese poskytovania zdravotnej starostlivosti. Hodnotený liečivo môže aktuálne podávať jediné akreditované centrum na Slovensku - KOH NOÚ. CAR T-bunková liečba sa podáva v intravenózne forme výlučne počas hospitalizácie osobitne zaškoleným zdravotníckym personálom. Z dôvodu častého výskytu NU sa požaduje minimálna doba následnej hospitalizácie 14 dní (podľa EBMT; 10 dní podľa SPC), 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 v dĺžke 21 dní. 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 [37].

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

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Predpisovať liečbu KTE-X19 môžu hematológovia a onkológovia z centier, kde sa lymfómy liečia, ako napr. transplantáčnej centrá, indikácia však musí prejsť posúdením indikačnou komisiou pre bunkovú liečbu v špecializovanom centre; aktuálne výlučne v KOH NOÚ Bratislava. 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 odporúčaniach EBMT, JACIE a EHA [15]. Odporúča sa zhodnotenie vhodnosti pacienta na liečbu multidisciplinárnym tímom (hematológovia, onkológovia, experti na bunkovú terapiu). Potrebné je dôsledne zvážiť pacientovu anamnézu, stav ochorenia/zdravotný stav a výkonnostné skóre s ohľadom na toleranciu liečby. Ako už bolo spomenuté v časti 7.1.2, je dôležité zaručiť transparentné a verejne obhájiteľné kritéria prioritizácie pacientov indikovaných na liečbu KTE-X19. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Nemáme informácie od slovenských pacientskych organizácií, čerpáme preto zo vstupu pacientskej organizácie Lymphoma Action, ktorý bol poskytnutý pre NICE. Oslovení pacienti vidia najväčší prínos technológie v poskytnutí šance na dosiahnutie remisie ochorenia a predĺženie prežitia, či dokonca vyliečenie, za predpokladu efektívneho manažmentu vedľajších účinkov liečby [25, str. 309- 310]. Možnosť dlhodobej remisie podľa nich stojí za podstúpenie rizika závažných nežiaducich účinkov, aj keď usudzujú, že pomer prínos a rizík bude výhodnejší skôr pre mladších než pre starších pacientov, ktorí trpia inými zdravotnými problémami. Medzi výhodami uvádzajú aj podanie jedinej infúzie oproti opakovaným cyklom ChT.

CADTH získal aj výpoveď pacienta z USA so skúsenosťou liečby KTE-X19 [57]. Pacient uvádza, že nebol pripravený na množstvo testov potrebných na posúdenie vhodnosti na liečbu, rátal však s ostatnými potrebnými procedúrami a čakacou dobou na podanie. NU posúdil ako zvládnuteľné, vymizli u neho do dvoch mesiacov od liečby. Celkovo by liečbu KTE-X19 odporučil ostatným pacientom s r/r MCL.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Klinický odborník A uviedol, že nevie o skupine pacientov, ktorí by v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemali dobrý prístup k dostupným terapiám. Každopádne predpokladáme, že pacienti s bydliskom veľmi vzdialeným od centra alebo zo sociálne znevýhodnených skupín môžu mať problém s dopravou, okrem toho je potreba individuálnej dopravy pacientom priznávaná vzhľadom na ich imunodeficienciu. Z klinického hľadiska majú menej možností liečby pacienti so závažnejšími komorbiditami, v zlom výkonnostnom stave (ECOG > 2) alebo vo vyššom veku, nakoľko by nezvládli intenzívnejšie ChT protokoly. Každou ďalšou podstúpenou líniou liečby, na ktorej pacienti zrelabujú, sa počet dostupných účinných terapií zužuje, viac predliečení pacienti preto môžu akútnejšie pociťovať nenaplnenú medicínsku potrebu.

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

Ako opisujeme v časti 4.2.3, pacienti v štúdiu ZUMA-2 vyplňali dotazník kvality života EQ-5D sledujúci problémy s mobilitou, starostlivosťou o seba, bežnými činnosťami, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresiu. Z dôvodu fluktuácie počtu pacientov, ktorí vyplnili dotazník v rôznych časových bodoch, je interpretácia vplyvu KTE-X19 na dlhodobú

kvalitu života problematická. V SPC je napríklad uvedené, aby sa pacient nezúčastňoval na činnostiach vyžadujúcich bdelosť minimálne osem týždňov po liečbe KTE-X19 [12]. S ústupom krátkodobých NU po liečbe však očakávame aj zníženie obmedzení v každodennom živote.

Liečený pacient oslovený agentúrou CADTH ohodnotil vplyv rôznych aspektov súvisiacich s liečbou KTE-X19, ako počet návštev kliniky, proces extrakcie/infúzie CAR-T, monitorovanie a zvládanie vedľajších účinkov a cestovné a iné náklady, na stupnici od 1 do 5 (1 - žiadny negatívny vplyv, 5 - výrazný negatívny vplyv), stupňom 2. Pomocou tej istej stupnice sa pacienta pýtali na emocionálne vplyvy liečby KTE-X19 vrátane obáv alebo znepokojenia zo závažných vedľajších účinkov a možnosti relapsu; pacient týmto faktorom rovnako pripísal stupeň 2 závažnosti vplyvu na kvalitu jeho života. Pre tohto pacienta bola liečba dostupná na mieste a finančné dopady zahŕňali krátku absenciu v práci [57]. Vzhľadom na dostupné údaje o veku slovenských pacientov začínajúcich liečbu BTKi (medián veku ■■■ rokov), predpokladáme, že KTE-X19 bude indikovaný v prevažnej miere pacientom na dôchodku, otázka návratu do práce je teda v kontexte indikovanej populácie menej relevantná.

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) [12]

KTE-X19 sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, ani u mladých dospelých mladších ako 26 rokov. Tehotné ženy tiež nemôžu podstúpiť liečbu, liečba sa neodporúča ani u dojčiacich žien a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Nie je známe, či má KTE-X19 potenciál preniesť sa na plod, no v SPC sa uvádza, že ak transdukované bunky prejdú cez placentu, na základe mechanizmu účinku môžu spôsobiť fetálnu toxicitu vrátane lymfocytopenie B-lymfocytov. Vzhľadom na exklúzne kritéria štúdie ZUMA-2 nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti použitia u pacientov s dôležitými komorbiditami, ako sú poruchy funkcie srdca, obličiek a pečene, u pacientov so zníženou imunitou (pacienti s HIV infekciou v anamnéze, pacienti s primárnou imunodeficienciou alebo pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze) ani u pacientov s anamnézou lymfómu CNS, mozgových metastáz alebo anamnézou porúch CNS.

Vzhľadom na riziká spojené s liečbou sa má podľa SPC liečba oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (hlavne pľúcne reakcie, srdcové reakcie alebo hypotenzia) vrátane závažných nežiaducich reakcií z predchádzajúcich chemoterapií.
- Aktívne nekontrolované infekčné alebo zápalové ochorenie.
- Aktívna reakcia štep proti hostiteľovi (graft-versus-host disease, GvHD).
- Významné klinické zhoršenie leukemickej záťaže po lymfodeplečnej ChT.

DR sa tiež v rámci podmienenej autorizácie uvedenia na trh zaviazal dodať pre EMA dáta z dlhodobého sledovania účinnosti a bezpečnosti KTE-X19 pre podskupiny menej zastúpené v pivotnej štúdii: ženy, starší a ťažko chorí ľudia [3].

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 - 4 a 7): Mgr. Marek Juračka
 Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
 Autori: Mgr. Adam Bačík, Dott. Diana Sziváková
 Konzultácie a interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár
 Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A:



Pacientske organizácie:

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Kozak D., Palencar M.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (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.

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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi 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). 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 Tecartus a jeho prílohy; ID konania 28054; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28054>
- [2] Lymphoma Australia; Mantle Cell Lymphoma (MCL); dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.lymphoma.org.au/types-of-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/aggressive-fast-growing-b-cell-nhl/mantle-cell-lymphoma-mcl/>
- [3] European Medicines Agency; CHMP assessment report- Tecartus- Procedure No. EMEA/H/C/005102/0000; dostupné 05/2023 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [4] UpToDate: Freedman SA, Aster CJ.; Mantle cell lymphoma: Epidemiology, pathobiology, clinical manifestations, diagnosis, and prognosis; dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.uptodate.com/contents/mantle-cell-lymphoma-epidemiology-pathobiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis#H15>
- [5] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92. doi: 10.1093/annonc/mdu264. PMID: 25210087.
- [6] Chudej J, Ladická M.; Výskyt lymfómu z plášťových buniek (MCL) na Slovensku v roku 2021; dostupné 05/2023 z odkazu www.hematology.sk/docs/Epidemiologia%20MCL%202021_09.2021.pdf
- [7] Leukemia & Lymphoma Society; Mantle Cell Lymphoma Facts; dostupné 05/2023 z odkazu https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/mantlecelllymphoma.pdf
- [8] Belada D.; Trněný M. a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny; Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy- XIII. Vydání; Leden 2023, doplněné vydání; <https://www.lymphoma.cz>.
- [9] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68..
- [10] MUDr. Ľuboš Drgoňa, Lenalidomid v liečbe lymfómu z plášťových buniek, Onkológia, 2017; roč. 12(6): 441–444, www.solen.sk.
- [11] Weiglein T & Dreyling M. MANTLE CELL LYMPHOMA, ESMO E – learning, Mantle Cell Lymphoma | OncologyPRO (esmo.org). Dostupné 05/2023 z odkazu <https://oncologypro.esmo.org/education-library/esmo-e-learning-and-v-learning/mantle-cell-lymphoma>
- [12] 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
- [13] Vranovský A., Kolenová A., Súčasná indikácia CAR T-bunkovej liečby, Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):55-61
- [14] Vranovský A., CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?, Onkológia (Bratisl.) 2020;15(3):190-194
- [15] 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.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04876-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04876-6/fulltext)
- [16] 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>

- [17] European Medicines Agency; Orphan Maintenance Assessment Report; dostupné 05/2023 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tecartus-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
- [18] 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>
- [19] 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>
- [20] NCZI, Účet poistenca, rok 2021, dostupné 06/2023 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [21] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Riximyo, dostupné 05/2023 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_sk.pdf
- [22] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov, dostupné 06/2023 z odkazu <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [23] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Bendamustine Accord, dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00729754.pdf>
- [24] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Imbruvica, dostupné 05/2023 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sk.pdf
- [25] NICE; Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma; Technology appraisal guidance [TA677]; dostupné 05/2023 z odkazu <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677>
- [26] SUKL; Přehled léčiv; dostupné 05/2023 z odkazu https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0250291
- [27] ClinicalTrials.gov, Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 1 and Cohort 2) (ZUMA-2), dostupné 07/2023 z odkazu <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02601313>
- [28] ClinicalTrials.gov, Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3) (ZUMA-2), dostupné 07/2023 z odkazu <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04880434>
- [29] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, N Engl J Med 2020;382:1331-42., DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
- [30] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2. Study. J Clin Oncol. 2022 Jun 4;JCO2102370. doi: 10.1200/JCO.21.02370. Epub ahead of print. PMID: 35658525.
- [31] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 2531-44.
- [32] Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, et al. End of phase I results of ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-X19, anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). J Clin Oncol 2019; 37: Suppl: 7006. abstract.
- [33] Supplement to: Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020;382:1331-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
- [34] NICE, Single Technology Appraisal, Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory

mantle cell lymphoma [ID1313], CRD/CHE University of York ERG Report: KTE-X19 for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma; 2020; použité v 07/2023

[35] Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *Br J Haematol*. 2022;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/bjh.18519>

[36] DR; Nepriame porovnanie ZUMA-2 so SCHOLAR-2, Three-year follow-up; Odpoveď na výzvu č. 1; 28.6.2023

[37] KitePharma, Dôležité informácie o bezpečnosti pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika syndrómu uvoľnenia cytokínov a závažných neurologických nežiaducich reakcií, dostupné 07/2023 z odkazu https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=6267D

[38] CADTH, 2021, Reimbursement Recommendation Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus). ISSN: 2563-6596

[39] NICE; Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID1313]; Committee Papers; 2020; použité v 07/2023

[40] Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood. Adv*. 2022 Jun 28;6(12):3606-3610. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006922. PMID: 35271707; PMCID: PMC9631549.

[41] ClinicalTrials.gov, Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies (ZUMA-18), dostupné 07/2023 z odkazu <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04162756>

[42] ClinicalTrials.gov, Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Brexucabtagene Autoleucel, dostupné 07/2023 z odkazu <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05776134>

[43] NICE; Committee papers: Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma; 02/2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/TA677/evidence>

[44] CADTH, Recommendation and Reasons, 2021, <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20KTE-X19%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

[45] Ladická M., Lymfóm z plášťových buniek, 2017, <https://www.solen.sk/storage/file/article/becdaac82d68023868f049603f107e05.pdf>

[46] Drgoňa, L.; Lenalidomid v liečbe lymfómu z plášťových buniek, 2017, <https://www.solen.sk/storage/file/article/9455c76081531cc2a5a1886c8d2e2baf.pdf>

[47] Hess et. al., Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study, 2022, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18519>

[48] Latimer N., Nice dsu technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data; 2011, s. 18 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf

[49] NICE; Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma; 2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers>

[50] Ara R and Brazier J. E., Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice, 08/2010, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>

[51] Phase II study of age-adjusted R-BAC (Rituximab, Bendamustine, Cytarabine) as induction therapy in older patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL), 03/2012, https://www.epiclin.it/fil_rbac500

[52] Visco et. al., Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi, 01/2017, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927586/>

[53] Centrum pre klasifikačný systém, Dokumenty – Katalóg prípadových paušálov, <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>

[54] Chudej et. al., Výskyt lymfómu z plášťových buniek (MCL) na Slovensku v roku 2021, http://www.hematology.sk/docs/Epidemiologia%20MCL%202021_09.2021.pdf

[55] NCZI, Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

[56] NCZI, Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI), [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2018,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22C83%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2018,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22C83%22]})

[57] CADTH Reimbursement Review; brexucabtagene autoleucl (TBC); Patient Input; 2021; dostupné 07/2023 z odkazu <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20brexucabtagene%20autoleucl%20-%20Patient%20Group%20Input.pdf>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie alebo odborníka, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov

s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (r/r MCL), po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- 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.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	

B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. PFS, OS, CR/ORR 2. Štatisticky významné predĺženie PFS 3. Áno, po zlyhaní prvolíniovej liečby a následnej liečby BTKi inhibítorom ide o napĺňanie „unmet clinical need“ v liečbe tejto zriedkavej hematologickej malignity
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Ročne cca 7 (max 10) pacientov s R/R MCL 2. Pacienti po zlyhaní liečby/pri toxicite BTK inhibítora – čo bol aj dizajn štúdie ZUMA-2. Efekt CAR T-liečby je významný naprieč rizikovými skupinami (včasný relaps/refrakterita, TP-53 mutované prípady...) ---- SPC presne vystihuje aktuálnu indikáciu
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Aktuálne len v rámci klinických štúdií – použitie po zlyhaní 1. línie liečby....
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Viete odhadnúť ich zastúpenie v liečbe r/r MCL? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Diagnostika prebieha zvyčajne na ambulantných hematologických/onkologických pracoviskách; podlieha štandardnému dg.procesu. definitívna diagnóza sa určí histopatologickým vyšetrením tkaniva (lymfatická uzlina alebo iné tkanivo), prípadne vyšetrením kostnej drene/periférnej krvi (prietoková cytometria/trepanobiopsia/genetické vyšetrenie) 2. Závisí od použitej prvej línie liečby (vek, podstúpenie vysokodávkovanej chemoterapie a transplantácie KB, komorbidity). Aktuálne sa v 2. línii liečby používa BTKi – ibrutinib; v prípade nemožnosti podania / kontraindikácie je možné podanie imunochemoterapie (napr. Bendamustín + rituximab (BR), bendamustín, AraC, rituximab (R-BAC), bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, prednison (VR-CAP). Po druhom relapse- v 3.línii vyššie uvedené režimy (ak neboli použité v predch. líniách), prípadne lenalidomid (off label), bortezomib, venetoklax (off label); u mladých pacientov po autologickej TKB zvažujeme alogénnu TKB (minimálne počty

	pacientov). Zaradenie pacienta do klinickej štúdie (ak je dostupná). T.č. sa javí podanie pirtobrutinibu (nový BTKi) ako účinné po zlyhaní ibrutinibu (výsledky klin. štúdií). <i>Zastúpenie liečby v prípade R/R MCL (odhad)</i> : podľa analýzy limitovanej vzorky pacientov s MCL v registri Slovlymp: r/, bendamustín + rituximab alebo chemoterapia s ARAc (napr.R- DHAP) (40%-50%) , rituximab sólo, rádioterapia, kortikoidy, iné –off-label (10%) 3. Slovenské guidelines sú v príprave. Aktuálne sa riadime ESMO/EHA odporúčaniami. Nakoľko sú však staršieho dáta (Dreyling, Ann Oncol 2017) a odvtedy došlo k viacerým významným zmenám najmä v liečbe R/R MCL, vrátane použitia BTKi a CAR T- bunkovej terapie, vychádzame z updatovaných poznatkov z konferencií a NCCN odporúčaní, ktoré sú najčerstvejšie. 4. Zatiaľ limitované údaje, možnosť použitia bišpecifických protilátok, best supportive care/paliatívna liečba...
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo môže podávať onkohematologické centrum akreditované na bunkovú liečbu – CAR T-lymfocyty; aktuálne je akreditované centrum na KOH NOÚ Bratislava. Indikovať CAR T-liečbu môžu lekári z centier, kde sa lymfómy liečia (napr. transplantačné centrá), posúdenie indikácie by malo byť cestou indikačnej komisie CAR T (KOH NOÚ Bratislava). Komparátory indikuje a podáva atestovaný lekár (hematológ/klinický onkológ) so skúsenosťou v liečbe lymfómov. Liečba komparátormi prebieha ambulantne alebo hospitalizačne podľa stavu pacienta; CAR T-bunková terapia prebieha hospitalizačne.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Nemám takú vedomosť o diskriminácii partikulárnej skupiny pacientov (podľa mojich vedomostí/skúseností)
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak	Implementácia prinesie rozšírenie zmysluplných, efektívnych terapeutických možností pre pacientov s indikovaným ochorením,

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.	preto nevidím problematické body v zmysle zmien v profesionálnej rovine ani v rovine vzťahu pacient-lekár.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Hematológ / klinický onkológ v akreditovanom/certifikovanom centre
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• V liečbe MCL prebieha búrlivé obdobie – prebiehajúce štúdie u neliečených ako aj pacientov s R/R MCL skúmajúce nové BTKi (zanubrutinib, acalabrutinib, pirtobrutinib), bišpecifické protilátky (glofitamab, odronextamab, epcoritamab ...); → možný rýchly vývoj SoC • Debaty o potrebe transplantácií mladších pacientov – s nástupom efektívnych režimov (štúdia Traingle a BRUIN) • Napriek vyššie uvedenému nie sú pochybnosti o mieste CAR T-bunkovej liečby v manažmente R/R MCL
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • MCL je zriedkavý lymfóm • Po zlyhaní 2. línie liečby (a pri zlyhaní BTKi) je prognóza zvyčajne veľmi zlá s krátkym PFS • Liečba R/R MCL je unmet medical need • CAR T- bunková liečba je aktuálne potvrdeným účinným spôsobom liečby tejto skupiny pacientov • Brexu-cel je na základe výsledkov štúdie ZUMA-2 ako aj z RWE (príloha) t.č. účinným spôsobom liečby R/R MCL s relevantnou dĺžkou liečebnej odpovede	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie.

9.4. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia lieku Tecartus v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom troch výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.

Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 30.05.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 09.06.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť Analýzu Slolympu k 31.1.2020, validovanú expertom, na ktorú sa farmakoekonomický rozbor (FER) odvoláva pri zdôvodnení výberu komparátora.	Predložené prostredníctvom Iného konania.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť v dostatočnej metodologickej kvalite výsledky a detaily metaanalýzy od spoločnosti Precision Xtract.	Predložené prostredníctvom Iného konania.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť do farmako-ekonomického modelu najnovšie údaje zo štúdie ZUMA-2 (medián sledovania 35,6 mesiacov) alebo v prípade dostupnosti novšie. Použiť ich pre odvodzovanie nákladovej efektívnosti lieku Tecartus.	Predložené prostredníctvom iného konania.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 11.07.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 11.08.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť AIC a BIC hodnoty pre všetky základné parametrizácie OS, PFS v modeli pre intervenciu aj komparátory pri nastavení modelu rozdeleného prežívania (partition survival model, PSM) bez využitia zmiešaného modelu vyliečenia (mixture cure model, MCM).	Predložené prostredníctvom iného konania. DR nepredložil AIC/BIC parametre pre komparátor SOC (Scholar-2).	Odpoveď čiastočne akceptujeme. DR nepredložil AIC/BIC pre komparátor, čo je spojené s neistotou.
Do modelu zapracovať dáta z váženého porovnania ZUMA-2 so štúdiou SCHOLAR2 predloženého v rámci odpovede na výzvu z dňa 30.5.2023 alebo novšie. Požadujeme do modelu zapracovať najmä KM dáta a z nich vyplývajúce parametrizácie kriviek OS a PFS.	DR nepredložil požadované doplnenie.	Vážené porovnanie lepšie adjustuje kovariáty populácií, pričom poskytuje vernejší výsledok ako naivné porovnanie. Vzhľadom na to, že naivné porovnanie je v tomto prípade konzervatívnejšie, napriek skutočnosti, že by sme preferovali vážené porovnanie, nastavenie akceptujeme.
Vysvetliť rozdiel v maximálnej dĺžke krivky K-M dát v štúdiu ZUMA-2 pri trojročnom mediáne sledovania medzi dátami v modeli a výsledkom štúdie	DR vysvetlil požadovanú nezrovnalosť.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva na opravu číslo 3 k finálnemu nastaveniu farmako-ekonomického modelu a modelu dopadu na rozpočet

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 30.08.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 28.09.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Vyjadrenie k neakceptácii predpokladu vyliečenia frakcie pacientov.	Štandardné parametrické modely nie sú podľa DR vhodné, pretože konvergujú/križia sa s krivkami PFS, čo podľa DR naznačuje, že extrapolované riziká pre PFS nie sú konzistentné s rizikami OS. To podľa DR znamená, že riziká pri PFS sú zreteľne menšie ako riziká pre OS, čo podľa DR indikuje, že existuje potenciál pre existenciu frakcie bez progresie.	Odpoveď neakceptujeme. NIHO nezaznamenal konvergenciu parametrizácií v modeli, ako DR uvádza vo svojej odpovedi. Zároveň podľa K-M kriviek v modeli podľa NIHO nedochádza k efektu vyliečenia, ako uvádza DR.
Vyjadrenie k zmene počiatkového veku pacientov v modeli z 63,2 na 70 rokov.	DR nesúhlasí s úpravou počiatkového veku pacientov v modeli na 70 rokov na základe zdrojov poskytnutých NIHO. Podľa DR v citovaných zdrojoch je síce uvedený medián veku pacientov 65 rokov (Ladická et. al.) a 65-70 rokov (Drgoňa et. al.), ide však o všeobecné informácie o výskyte ochorenia v Európe; v publikáciách nie je uvedené, že ide o lokálne slovenské údaje a podľa DR údaje vôbec nezohľadňujú populáciu pacientov vhodných na liečbu CAR-T. DR tvrdí, že na základe tohto všeobecného tvrdenia nie je správne modelovať prínos Tecartusu ako veľmi špecifickej liečby s prísny výberom vhodného pacienta zo strany HCP. DR nepredpokladá, že skutočný priemerný vek pacientov indikovaných na liečbu CAR-T bude 70 rokov, pričom sa odvoláva ai na údaje z reálnej klinickej praxe z Európy (Kambhampati S, Ahmed N, Hamadani M et al. Real-world results of brexukabtagene autoleucel (brexu-cel) pre relapsujúci alebo refraktérny (R/R) lymfóm z plášťových buniek (MCL): Analýza podskupiny CIBMTR podľa predchádzajúcej liečby. Journal of Clinical Oncology 41, č. 16_suppl (1. júna 2023) 7507-7507.). Podľa DR populácia pre génovú terapiu v r/r MCL sa významne líši od celkovej populácie, pričom rizikové faktory prežitia po génovej terapii sa zvyšujú s vekom. Celkové prežívanie (PFS a OS) podľa DR odráža populáciu zo štúdie ZUMA, ktorá je 63,2r.	Odpoveď čiastočne akceptujeme. Indikačné obmedzenie v rozsahu, ako navrhuje DR, nespomína skutočnosť, že by liek mal byť indikovaný iba pacientom s lepším výkonnostným stavom (ECOG 0-1, ako bol podávaný v štúdií ZUMA-2), teda pacientom, ktorú sú všeobecne mladší a zdravší. V klinickej praxi ho teda bude možné podávať aj pacientom všeobecne starším, s horším výkonnostným stavom. Napriek tomu je dôvodné predpokladať, že vzhľadom na skutočnosť, že Tecartus je relatívne náročná terapia z hľadiska záťaže na organizmus pacienta, bude v klinickej praxi indikovaný prevažne zdravším pacientom. Vzhľadom na uvedené sme zmenili priemerný počiatkový vek na dolnú hranicu rozptylu (65-70+3 roky do r/r MCL), teda na 68 rokov.

Vyjadrenie k zmene parametrizácie celkového prežívania. Upravili sme použitú log-normálnu parametrizáciu pre K-M dáta OS zo štúdie ZUMA-2 a Scholar-2 na exponenciálnu parametrizáciu.	Podľa DR je log-normálne druhé najvyhovujúcejšie rozdelenie pre pozorované K-M údaje PFS podľa AIC a najlepšie vyhovujúce rozloženie pri použití BIC (mITT); exponenciálne je podľa DR najhoršie rozdelenie pre PFS (mITT) podľa AIC a 4. najlepšie podľa BIC. Zlý fit exponenciálnej distribúcie pre PFS je podľa DR zrejmy aj vizuálne, pretože po 24 mesiacoch je modelovaná krivka úplne pod údajmi KM, čo vedie k podstatnému podhodnoteniu podielu pacientov s ochorením bez progresie v porovnaní s pozorovanými K-M údajmi.	Odpoveď akceptujeme, preferované nastavenie v modeli sme zmenili. Podľa metodiky NICE [58] je v odôvodnených prípadoch možné uvažovať o rozdielnych parametrizáciách pre intervenčné ramená, ak nie sú “drasticky odlišné”. Keďže mechanizmus účinku SOC a Tecartu je rozdielny, je možné uvažovať o rozdielnom rozložení prínosov intervencií v čase.
Vyjadrenie k zmene parametrizácie prežívania bez progresie. Upravili sme použitú log-normálnu parametrizáciu pre K-M dáta PFS zo štúdie ZUMA-2 na exponenciálnu parametrizáciu.	Pre OS (mITT) je podľa DR log-normálna funkcia druhou najlepšou parametrizáciou na základe AIC aj BIC, pričom najlepšie je exponenciálne rozdelenie. Pri vizuálnej kontrole však po 24 mesiacoch exponenciálna krivka vedie podľa DR k podstatnému podhodnoteniu podielu živých v porovnaní s pozorovanými údajmi KM. Podľa DR log-normálna distribúcia PFS aj OS poskytuje oveľa lepší fit k údajom KM po 24 mesiacoch, a preto je z dlhodobého hľadiska realistickejšia. Ak sa však podľa DR pre PFS použije log-normálna a pre OS exponenciálna parametrizácia, približne po 96 mesiacoch dôjde ku konvergencii kriviek PFS a OS. DR uvádza, že vzhľadom na to, že log-normálna parametrizácia je druhá najvhodnejšia pre OS a vyhyba sa konvergencii s krivkou PFS, považuje za vhodnejšie použiť log-normálnu pre OS aj PFS pri modelovaní prínosov intervencie KTE-X19. Podľa DR log-normálne rozdelenie avšak neposkytuje dobrý fit na K-M údaje zo štúdie RWE (SCHOLAR-2). DR uvádza, že v 2 roku na parametrizácií predstavuje podiel preživších pacientov 39,21 % čo predstavuje nadhodnotenie v porovnaní s pozorovanými údajmi (odhad OS bolo 27,2 % po 2 rokoch u 149 pacientov, ktorí dostávali post-BTKi terapiu v SCHOLAR-2). Podľa DR	

	na rozdiel od toho Weibullova alebo exponenciálna hodnota lepšie zodpovedá pozorovaným údajom (38,86% resp. 38,29% nažive po 2 rokoch). Podľa DR Weibullova aj Exponenciálna parametrizácia síce vedú k nadhodnoteniu pozorovaných K-M dát, avšak toto nadhodnotenie je menšie, ako pri exponenciálnej. Na základe vyššie uvedeného DR nepreferuje použitie exponenciálnej distribúcie pre KTE-X19 aj komparátor SOC (zo štúdie SCHOLAR-2) pre PFS aj OS. Podľa DR log-normálne rozdelenie OS a PFS pre KTE-X19 poskytuje buď najlepšiu alebo druhú najlepšiu zhodu s K-M dátami, pričom sa vyhýba podhodnoteniu po 2 rokoch a konvergencii kriviek PFS a OS. DR uvádza, že lognormálna parametrizácia K-M údajov OS komparátoru zo štúdie SCHOLAR-2 nadhodnocuje pozorované údaje a Weibull podľa DR poskytuje lepšiu (a konzervatívnejšiu predpoveď v porovnaní s exponenciálnou funkciou) pozorovaných údajov, napriek tomu, že stále dochádza k nadhodnoteniu oproti K-M údajom. Podľa DR, vzhľadom na vyššie uvedené, sa zdá byť opodstatnené použiť rôzne distribúcie OS/PFS K-M dát pre KTE-X19 a komparátor SCHOLAR-2.	
--	--	--

Vyjadrenie k zmene modelácie utilít - neakceptujeme použitie hodnôt kvality života prevzaté zo štúdie ZUMA-2, zmenili sme nastavenie modelácie utilít podľa kvality života z hodnotenia ibrutinibu agentúrou NICE, nakoľko hodnoty utilít zo štúdie ZUMA-2 sú v vyššie, ako v prípade priemeru všeobecnej populácie v danom veku podľa publikácie Ara & Brazier.	Podľa DR pre 63-ročného človeka (veková skupina 60 až menej alebo rovná 65) bez anamnézy zdravotného stavu je priemerná hodnota utilít, ktorú uvádza Ara a Brazier 0,9373, čo je oveľa viac ako hodnota utilít pred progresiou v štúdií ZUMA-2. DR uvádza, že táto hodnota sa vzťahuje pre osobu bez iných ochorení v anamnéze, nie pre priemernú hodnotu všeobecnej populácie bez ohľadu na zdravotný stav (ktorá má užitočnosť 0,8072). Hodnota utilít pre pacientov v ZUMA-2 pred progresiou by sa podľa DR malo porovnávať s hodnotou utilít pacientov bez inej zdravotnej komplikácie v anamnéze. DR uvádza, že v prípade aplikácie tejto logiky by hodnota utilít zo štúdie bola omnoho nižšia ako v štúdií Zuma-2 (0,824 oproti 0,9373). Podľa DR porovnávanie utilít ZUMA-2 a utilít pre všeobecnú populáciu bez ohľadu na zdravotný stav je skreslené. Podľa DR sú pre modelovanú populáciu najrelevantnejšie údaje prevzaté priamo zo štúdie ZUMA-2 vzhľadom na to, že model je založený na údajoch o prežívaní pre rovnakú populáciu. DR ďalej dodáva, že NICE kritizoval neistotu pri hodnote utilít pred progresiou použitú v podaní ibrutinibu, najmä ak sú robustné údaje zo štúdie ZUMA-2, ktorá zodpovedá modelovej populácii.	Odpoveď neakceptujeme, preferujeme použitie hodnôt utilít z podania ibrutinibu. Podľa NIHO neexistuje dôvod predpokladať, že pacienti na liečbe Tecartom nebudú mať iné ochorenia, ktoré budú znižovať celkovú mieru utilít, iba MCL.
Vyjadrenie k zmene hodnoty kvality života vo frakcii vyliečených pacientov. Keďže nepredpokladáme, že niektorí pacienti sa úplne vyliečia, neakceptujeme rozdielnú hodnotu kvality života pred progresiou po 60 mesiacoch pre vyliečených pacientov.	DR uvádza, že táto zmena je v rozpore s jeho preferovaným nastavením modelu zmiešanej liečby.	Keďže sa nestotožňujeme s navrhovaným použitím modelu zmiešanej liečby, odpoveď neakceptujeme.
Vyjadrenie k aktualizácii výšky úhrady za tocilizumab. Neakceptujeme cenu za tocilizumab v modeli, zistili sme nižšiu cenu pripočítateľnú položku tocilizumab v potrebnom dávkovaní pre priemernú plochu tela (od 1800 do 2000mg).	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie k zmene výšky úhrady za monitoring "vyliečeného" pacienta po 60 mesiacoch od podania KTE-X19. Zmenili sme cenu z 0,63 € na 55,95 Eur.	DR uvádza, že táto zmena je v rozpore s jeho preferovaným nastavením modelu zmiešanej liečby.	Keďže sa nestotožňujeme s navrhovaným použitím modelu zmiešanej liečby, odpoveď neakceptujeme.

Vyjadrenie k zmene pomeru pacientov s premostujúcou terapiou podľa RWE štúdie Scholar-2 na 82 %, miesto pôvodných 36,8%.	Podľa DR zmena pomeru pacientov s premostujúcou terapiou ovplyvní prínosy v OS a PFS, ktoré zmena nastavenia nezohľadní (zmena nastavenia v modeli ovplyvňuje iba náklady). Podľa DR pomer pacientov s premostujúcou terapiou v základnom scenári vychádza priamo z podkladovej štúdie Zuma-2, teda je v najlepšom súlade s modelovanou populáciou.	Odpoveď neakceptujeme. Premostujúca terapia je používaná najmä u pacientov so zlým výkonnostným stavom, u ktorých je potrebné premostiť medzi časom medzi úvodnou hospitalizáciou a podaním Tecartu tak, aby nedošlo k zhoršeniu stavu alebo smrti. Keďže v podkladovej štúdii pre intervenciu ZUMA-2 boli zaradení iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0-1, predpokladáme, že v klinickej praxi bude vyšší pomer pacientov s horším výkonnostným stavom, u ktorých bude potrebné indikovať premostujúcu terapiu. Zároveň u týchto pacientov predpokladáme naopak horšiu prognózu liečby ochorenia. Keďže dopad zmeny na ICUR predstavuje 500 eur/QALY, táto zmena negeneruje signifikantný dopad na výsledok.
Vyjadrenie k vypnutiu nákladov na methylprednison	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie k zvýšeniu podielu pacientov s leukaferézou o 9% (o podiel pacientov, ktorí nedostali KTE-X19, ale absolvovali leukaferézu v ZUME-2).	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie k zmene nákladov na manažment nežiaducej udalosti encefalopatie na 0.	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie k zmenám v BIA		
Vyjadrenie k zmene výpočtu počtu indikovaných a prevalentných pacientov vstupujúcich do BIA modelu	Podľa DR dochádza ku kontinuálnemu poklesu celkového počtu obyvateľov, preto neakceptuje pokles modelovaný podľa NCZI.	Odpoveď neakceptujeme, podľa NIHO sa dlhodobý pokles ktorý predpokladá ŠU SR podľa zverejnených grafov prejaví až za časovým horizontom modelu BIA.[59]
Vyjadrenie k zmene zastúpenia komparátorov v scenári bez kategorizácie KTE-X19	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie k zmene zastúpenia intervencií v scenári s kategorizáciou KTE-X19. Podľa DR bude počet pacientov limitovaný kapacitami certifikovaných pracovísk, s čím NIHO nesúhlasí, očakávame kontinuálny nárast počtu kapacít a certifikovaných pracovísk.	Proces certifikácie je podľa DR založený na medzinárodných štandardoch, ktoré sú veľmi prísne a komplexné. V súčasnosti podľa DR na SR neexistuje žiadna iná nemocnica, ktorá by spĺňala predbežné štandardy. Po splnení štandardov proces certifikácie podľa DR trvá 2-5 rokov. Preto považuje vyšší počet pacientov liečených na Slovensku za nereálny. Podľa DR je očakávaný maximálny počet pacientov ďalej ovplyvnený skutočnosťou, že počet obyvateľov na Slovensku neustále klesá, čím podľa neho klesá aj absolútny počet pacientov.	Odpoveď neakceptujeme. Uvedenú skutočnosť sme sa snažili verifikovať s odborníkom z NOU, limitáciu kapacít označil za dôležitú, avšak nepodarilo sa nám identifikovať presný počet pacientov, ktorým bude z hľadiska kapacít možné Tecartus podať. S ohľadom na uvedené a zároveň keďže predmetná limitácia nebola uvažovaná pri hodnotení iných CAR-T cell terapií, predpoklad o limitácii dopadu na rozpočet z dôvodu obmedzenej kapacity pracovísk neakceptujeme. Predpokladáme, že bude vyvinuté maximálne úsilie, aby kapacitné

		možnosti nebránili prístupu ku CAR-T liečbe.
Vyjadrenie k zmene účinnosti PFS intervencií v BIA	DR nesúhlasí so zmenou a odkazuje sa na odpoveď vo FEM.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, hodnoty sme nastavili podľa aktuálneho FEM. Bližšie vysvetlenie uvádzame vyššie.
Vyjadrenie k zmene účinnosti OS intervencií v BIA	DR nesúhlasí so zmenou a odkazuje sa na odpoveď vo FEM.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, hodnoty sme nastavili podľa aktuálneho FEM. Bližšie vysvetlenie uvádzame vyššie.
Vyjadrenie k zmene TOT komparátora v BIA	DR nesúhlasí so zmenou a odkazuje sa na odpoveď vo FEM.	Odpoveď neakceptujeme. Táto zmena súvisí s nastavením modelu BIA, zmeny vo FEM nemajú vplyv na túto zmenu.
Vyjadrenie k zmene výšky úhrad intervencií (2x bend+ritux)	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie k odstráneniu retreatment	DR akceptoval zmenu nastavenia.	Odpoveď akceptujeme.

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	
Objasniť podmienky úhrady liečby a proces indikácie pacienta, vyjadriť sa k možnosti opakovaného podania liečby	Zodpovedané v komunikácii.	Odpoveď akceptujeme, bola zapracovaná do hodnotenia.
Objasniť diskrepanciu v penetrácii lieku Tecartus v indikácii MCL medzi farmako-ekonomickým rozborom.	Zodpovedané v komunikácii.	Odpoveď akceptujeme.

[58] Nice DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data, 06/2011,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf

[59] Štatistický úrad Slovenskej republiky, Popis konštrukčných postupov, analýza a zhodnotenie získaných výsledkov populačnej prognózy jednotlivých variant , 2022

, https://www.scitanie.sk/storage/app/media/dokumenty/SODB2021_prog_obyv.pdf,