

Liečivo lonkastuximab-tesirín na liečbu dospelých pacientov s difúznym veľkobunkovým B-lymfómom alebo vysokomaligným B-lymfómom po dvoch alebo viacerých líniách liečby

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 30084; ATC skupina: L01FX22; ŠÚKL kód: 2655E).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 08.04.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Marek Juračka

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Lucia Grajcarová, M.Sc.

Autori: BSc. Viktória Doanová

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo lonkastuximab-tesirín (Zynlonta) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 29.11.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.11.2023), t.j. termín 08.04.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Zynlonta aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Zynlonta je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Zynlonta zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.04.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/30084>.

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

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

Problematika

Lymfóm je nádorové ochorenie, ktoré vzniká zhubnou transformáciou lymfocytov. Lymfocyty patria medzi špecifické druhy bielych krvných buniek, ktoré sú zodpovedné za špecifickú imunitu. Zhubné lymfómy sa delia na Hodgkinov lymfóm (10%) a veľkú skupinu non-Hodgkinových lymfómov (NHL) (90% všetkých zhubných lymfómov).

Difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL, angl. Diffuse Large B-cell Lymphoma) vzniká množením stredne veľkých až veľkých B-lymfocytov a je najčastejšie sa vyskytujúcim sa typom NHL. Ide o najčastejšie sa vyskytujúci typ lymfómu u dospelých a tvorí vyše tretinu všetkých NHL. DLBCL patrí medzi zriedkavé ochorenia, vyskytuje sa najčastejšie u starších osôb. Základným symptómom DLBCL je rastúca nádorová masa, ktorá je schopná vzniknúť v rôznych orgánoch alebo tkanivách v tele. Približne 60% prípadov má pôvod v lymfatických uzlinách. Ako prvý príznak DLBCL sú často zväčšené lymfatické uzliny v rôznych oblastiach (krk, slabiny, podpažšie), ktoré nebolia a sú tuhšie na pohmat.

DLBCL predstavuje rôznorodú skupinu agresívnych lymfómov. K vysoko rizikovým a prognosticky nepriaznivým sa radí vysokomalignný B-bunkový lymfóm (angl. High-grade B-cell Lymphoma, HGBL/HGBCL), ktorý je relatívne novo identifikovaným podtypom DLBCL. HGBL je agresívny typ B-bunkového NHL charakterizovaný preskupeniami v dvoch konkrétnych génoch.

Prognóza pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu (tzv. refraktérny DLBCL/HGBL) alebo sa im ochorenie opätovne vracia (tzv. relaps DLBCL/HGBL) je nepriaznivá, medián prežívania týchto pacientov je pri DLBCL iba 6 mesiacov. Existujúca liečba pacientov sa snaží o dosiahnutie ďalšej remisie ochorenia (obdobie vymiznutia príznakov).

Držiteľ registrácie požiadal 29.11.2023 o úhradu lieku Zynlonta (liečivo LONCA) pre balenie 1x10 mg (prášok na koncentrát na infúzny roztok) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL alebo HGBL po 2. alebo viacerých línách liečby s ďalšími podmienkami (viď Tabuľka 1). Liek Zynlonta bol podmienčne registrovaný na európskej úrovni v predmetnej indikácii v 12/2022. V roku 2021 mu bola udelená orphan dezinácia, ktorú stratil v roku 2022.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva lonkastuximab-tesirínu (liek Zynlonta) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL a HGBL na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo lonkastuximab-tesirín (liek Zynlonta) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva lonkastuximab-tesirín (liek Zynlonta)?

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek a Vysokomalígný B-bunkový lymfóm MKCH-10¹: C83.3 <p>Populácia podľa EMA²:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) a vysokomalígnym B-lymfómom (High-grade B-cell Lymphoma, HGBL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) vrátane vysokomalígneho B-lymfómu (High-grade B-cell Lymphoma, HGBL), ktorí už boli liečení dvomi alebo viacerými líniami systémovej liečby, a ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu alebo ju už absolvovali. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ). <p>MeSH³: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse; Lymphoma, High-Grade; Lymphoma, Non-Hodgkin</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Loncastuximab-tesirín (LONCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> LONCA je cieleňá terapia, ktorá kombinuje protilátku zameranú na špecifické bunky (CD19-pozitívne B-bunky) s cytotoxickým činidlom (látka, ktorá spôsobuje smrť buniek). Protilátka sa má naviazať na CD19-pozitívne B-bunky, vrátane tých nádorových. Následne LONCA vstupuje do bunky, kde sa uvoľní cytotoxické činidlo, čo má spôsobiť smrť bunky. <p>LONCA je dostupná v liekovej forme prášku na koncentrát na infúzny roztok, určeného na intravenózne podanie. Odporúčaná dávka LONCA je 0,15 mg/kg každých 21 dní počas 2 cyklov, po ktorých nasleduje 0,075 mg/kg každých 21 dní v nasledujúcich cykloch až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.</p> <p>MeSH: loncastuximab-tesirine</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Záchranná (salvage) terapia (režim R-GemOx)</p> <ul style="list-style-type: none"> Rituximab je typ imunoterapie zameranej na B-lymfocyty (aj nádorového pôvodu), má spôsobovať smrť týchto buniek. Odporúčaná dávka je 375 mg/m² každých 14 dní v 6 cykloch. Gemcitabín je antimetabolit s cytotoxickým účinkom, bráni syntéze DNA inhibíciou enzýmov, čo má spôsobiť smrť nádorových buniek. Odporúčaná dávka je 1000 mg/m² každých 14 dní v 6 cykloch. Oxaliplatina je alkylačná látka na báze platiny, má spôsobovať poškodenie syntézy DNA, čo má viesť k smrti nádorových buniek. Odporúčaná dávka je 100 mg/m² každých 14 dní v 6 cykloch.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

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

	<p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov relabujúceho a refraktérneho DLBCL a HGBL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: salvage therapy, antineoplastic combined chemotherapy protocols, rituximab, gemcitabine, oxaliplatin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. overall response rate; celková miera odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁵</p>

Metodický postup

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

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

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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