

Liečivo lonkastuximab-tesirín (Zynlonta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom alebo vysokomaligným B-lymfómom po 2 alebo viacerých líniách liečby

Hodnotenie zdravotníckej technológie

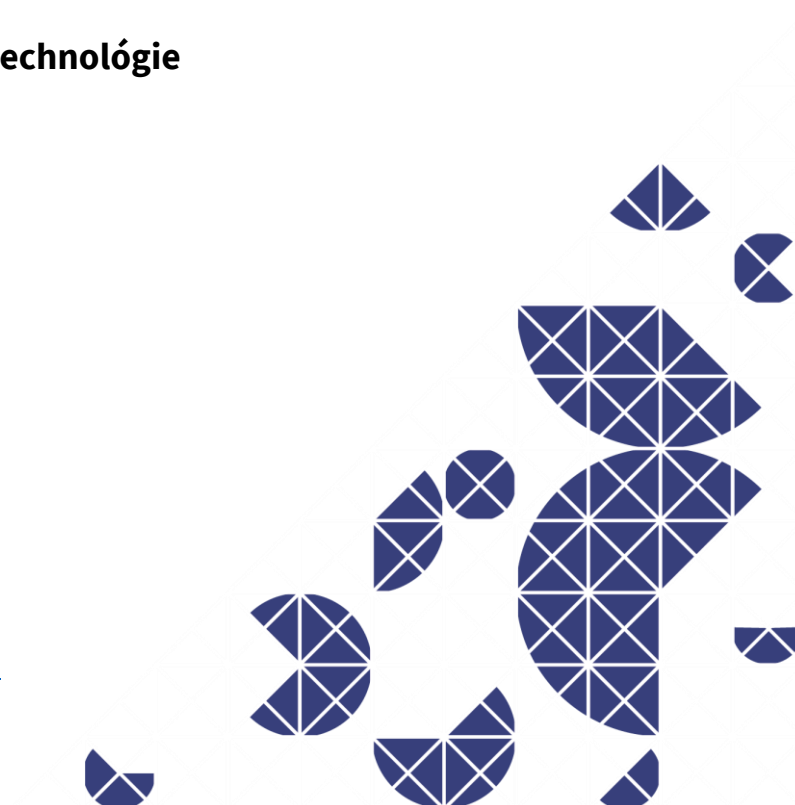
Číslo žiadosti:
30084

ATC skupina:
L01FX22

ŠÚKL kód:
2655E

Publikované dňa:
07. 05. 2024

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: 58

Obsah

Záver odborného hodnotenia	9
Časový prehľad priebehu hodnotenia	12
1. Predmet hodnotenia	13
1.1. Výskumné otázky	13
1.2. Inklúzne kritériá	13
2. Metóda	15
2.1. Výskumné podotázky.....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	16
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) [, ,].....	18
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)	21
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)	24
3.4. Opis intervencie (B0001).....	24
3.5. Registrácia technológie (A0020) [].....	24
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020).....	25
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	25
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [1]	25
3.9. Relevantné komparátory (B0001) [,]	26
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory [1, 23, 24,].....	27
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	28
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti.....	28
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	29
4.3. Výsledky účinnosti	34
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti.....	39
4.5. Výsledky bezpečnosti	39
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	40
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	46
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	46
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	46
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	64
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	66
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	68
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet.....	68
6.2. Základný scenár predložený DR	68

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	71
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	77
7.1. Etická analýza	77
7.2. Organizačné aspekty	78
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	78
7.4. Právne aspekty.....	79
8. Zdroje	82
9. Appendix	85
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	85
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	85
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	88
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	88
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	94

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	13
Tabuľka 2: Medzinárodný prognostický index (IPI)	20
Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek (aaIPI)	20
Tabuľka 4: Štádium ochorenia podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor systému	21
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	29
Tabuľka 6: MAIC analýza – Vyvázenie východiskových charakteristík pacientov liečených LONCA vs CHT ± IT	31
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v MAIC	33
Tabuľka 8: Režimy podávané v 3. línii pacientom v predĺžení štúdie CORAL	33
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie LOTIS-2 v ukazovateli mortalita v AT populácii pacientov – medián OS a počet udalostí.	34
Tabuľka 10: Výsledky MAIC LONCA vs. CHT ± IT v ukazovateli mortalita – medián OS, HR OS a počet udalostí.	35
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie LOTIS-2 v ukazovateli morbidita v AT populácii pacientov – medián PFS a počet udalostí.....	35
Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie LOTIS-2 v ukazovateli morbidita v AT populácii pacientov – ORR a počet udalostí.	36
Tabuľka 13: Výsledky MAIC LONCA vs. CHT ± IT v ukazovateli mortalita – ORR a Odds ratio.	36
Tabuľka 14: Počet pacientov, ktorí vyplnil dotazník pri jednotlivých návštevách (adherencia)	37
Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v ramene LONCA (upravená vážená populácia LOTIS-2) ...	51
Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v ramene R-GemOx bez následnej SCT	51
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v ramene R-GemOx s následnou SCT	51
Tabuľka 18: Porovnanie KM kriviek v NIHO nastavení LONCA vs. ChT s SCT vs. ChT bez SCT	55
Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS (vážená populácia LOTIS-2)	56
Tabuľka 20: Hodnoty kvality života podľa stavu použité vo FEM a porovnané so štúdiami JULIET a ZUMA-1	58
Tabuľka 21: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TOT v ramene LONCA (celková populácia LOTIS-2)	59
Tabuľka 22: Podiely a náklady následnej liečby podľa liečebného ramena v základnom scenári DR.....	61
Tabuľka 23: Podiely a náklady následnej liečby podľa liečebného ramena v NIHO nastavení.....	62
Tabuľka 24: Aktualizované náklady na CAR-T liečbu liekom Yescarta.....	62
Tabuľka 25: Aktualizované náklady na CAR-T liečbu liekom Kymriah.....	62
Tabuľka 26: Porovnanie nákladov na podanie podľa výpočtu DR vs. NIHO nastavenia	63
Tabuľka 27: Výsledky základného scenára predloženého DR	64
Tabuľka 28: Výsledky farmako-ekonomického modelu s nastaveniami podľa NIHO	65
Tabuľka 29: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	66

Tabuľka 30: Rozdelenie liečených pacientov podľa líniovosti a vhodnosti na liečbu 2024 podľa DR.....	69
Tabuľka 31: DR - počet nových pacientov na Zynlonta	70
Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	70
Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	71
Tabuľka 34: Výpočet počtu existujúcich a budúcich pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO	72
Tabuľka 35: Výpočet počtu nových pacientov v plávajúcich rokoch podľa NIHO - Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40%.....	73
Tabuľka 36: Výpočet počtu nových pacientov v plávajúcich rokoch podľa NIHO – Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90%	74
Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky - Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40 %	74
Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia - Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40 %	75
Tabuľka 39: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky - Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90 %	75
Tabuľka 40: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia - Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90 %	76

Obrázky

Obrázok 1: WHO klasifikácia agresívnych B-bunkových lymfómov podľa morfológie a genetických zmien	19
Obrázok 2: Algoritmus liečby R/R DLBCL podľa ČHS	23
Obrázok 3: Dizajn štúdie LOTIS-2	30
Obrázok 4: KM krivky celkového prežívania pacientov v štúdiu LOTIS-2.....	34
Obrázok 5: KM krivky prežívania bez progresie AT pacientov v štúdiu LOTIS-2	35
Obrázok 6: Zmena oproti východiskovému skóre EQ VAS pri návšteve	38
Obrázok 7: Zlepšenie a zhoršenie symptómov počas liečby.....	38
Obrázok 8: Sumár TEAE v štúdiu LOTIS-2 – počet (%)	40
Obrázok 9: Štruktúra modelu	47
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene LONCA v ukazovateli OS.....	52
Obrázok 11: Krivky OS LONCA a R-GemOx (ChT bez SCT) neupravené o OS všeobecnej populácie podľa základného scenára DR	52
Obrázok 12: Krivky OS LONCA a R-GemOx (ChT bez SCT) neupravené o OS všeobecnej populácie v NIHO nastavení	53
Obrázok 13: Scenár rovnakého rozdelenia medzi ramenami LONCA, R-GemOx (ChT) s následnej SCT a bez následnej SCT	53
Obrázok 14: Prehľad parametrizácií v ramene R-GemOx (ChT) u pacientov bez následnej SCT v ukazovateli OS ...	54
Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene R-GemOx (ChT) u pacientov s následnou SCT v ukazovateli OS	54
Obrázok 16: Prehľad extrapolácií v ramene LONCA v ukazovateli PFS.....	57
Obrázok 17: Extrapolácia KM krivky času na liečbe LONCA (vážená populácia LOTIS-2)	59

Použité skratky

3L	tretia línia liečby
4+L	štvrtá a vyššia línia liečby
ADA	adenozindeamináza
AE	Adverse Events - nežiaduce udalosti
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AlloSCT	Allogeneic Stem Cell Transplantation - alogénna transplantácia kmeňových buniek
AT	as-treated - liečená populácia pacientov
AutoSCT	Autologous Stem Cell Transplantation - autológna transplantácia kmeňových buniek

axi-cel	axicabtagene ciloleucel
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BL	Burkittov lymfóm
BOR	Best overall response
BR	Bendamustín + rituximab
BSA	Body Surface Area – plocha povrch tela
BSC	Best supportive care - Najlepšia dostupná podporná liečba
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CAR-T	T bunky generované s chimérickými antigénovými receptormi
CNS	Centrálny nervový systém
COPP	cyklofosfamid, vinkristín, prokarbazín, prednizón
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CT	computed tomography - počítačová tomografia
CyF + Flu	cyklofosfamid + fluradabín
ČHS	Česká hematologická spoločnosť
DHL	double-hit lymfóm
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
DR	Držiteľ registrácie
DRG	diagnosis-related group - klasifikačný systém hospitalizačných prípadov podľa skupiny súvisiacich diagnóz
EAG	Externá hodnotiaca skupina (pre NICE), z angl. External Assessment Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EHA	The European Hematology Association - Európska hematologická asociácia
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Európska lieková agentúra - European Medicines Agency
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESHAP	etopozid, solu-medrol, cytarabín, cisplatina
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment – Európska sieť HTA agentúr
FA	Finálna analýza
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FISH	Fluorescenčná in situ hybridizácia
Gem	Gemcitabín
GLM	generalised linear model - zovšeobecnený lineárny model
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HEM	Hematológ
HGBL	High-grade B-cell Lymphoma - vysokomaligný B-lymfóm
HR	Pomer rizík, z angl. Hazard ratio
HSCT	transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (z angl. haematopoietic stem cell transplantation)
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
CHT	chemoterapia
CHT ± IT	chemoterapia ± imunoterapia
i.v.	Intravenózne
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio – Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IMWG	International Myeloma Working Group - Medzinárodná pracovná skupina pre myelóm
IO	indikačné obmedzenie

IPD	Individual patient data - Individuálne pacientske dáta
IPI	International prognostic index
IQR	interquartile range - medzikvartilové rozpätie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Nemecký Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
IT	imunoterapia
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
IWG	International Working Group - medzinárodná pracovná skupina
KD	kostná dreň
KM údaje	Kaplan-Meierové údaje
L&CH	Ladická a Chudej
LDH	laktátdehydrogenáza
LFUK	Lekárska fakulta Univerzity Komenského
LONCA	Loncastuximab-tesirín
LU	Lymfatická uzlina
LyL	Lymfoma a Leukémia Slovensko
LySK	Lymfómová skupina Slovenska
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MEA	managed entry agreement - zmluva o podmienkach úhrady liekov
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MID	minimally important difference - minimálny významný rozdiel
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MR	Magnetická rezonancia
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCCN	National Comprehensive Cancer Network – Národná (americká) sieť združujúca najdôležitejšie onkologické pracoviská
NCI	National Cancer Institute - Národný onkologický inštitút Spojených štátov amerických
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHL	non-Hodgkinovho lymfómu
NHS	National Health Service - Národná zdravotná služba v Spojenom kráľovstve
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva v Anglicku
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NOS	not otherwise specified
NOÚ	Národný onkologický ústav
NR	not reached - nedosiahnutý
ONK	Onkológ
OR	Odds ratio - riziko pomeru šancí
ORL	Otorhinolaryngológia
ORR	overall response rate
OS	Overall survival - Celkové prežívanie
Ox	Oxaliplatina
OZ	občianske združenie
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	Stav po progresii ochorenia, z angl. progressed disease
PET	Positron Emission Tomography – pozitronová emisná tomografia
PFS	Progression-free survival – prežívanie bez progresie ochorenia
PH	proportional hazards - proporcionálne riziká
PICO	populácia, intervencia, komparátor, výsledky, z angl. population, intervention, comparator, outcomes

PMBCL	Primary mediastinal large B cell lymphoma - primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm
Pola	polatuzumab vendotín
PR	partial response
PSM	Partition Survival Model – model rozdeleného prežívania
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
R	Rituximab
R/R	Relapsed/refractory - Recidivujúce/refraktérne
R-CODOX-M	rituximab, cyklofosamid, vinkristín, doxorubicín, metotrexát
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia, z angl. Randomized controlled trial
R-DHAP	Rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina
RDI	Relative dose intensity - relatívna intenzita dávky
R-GDP	rituximab, cisplatina, gemcitabín, dexametazón
R-GemOx	rituximabu, gemcitabín, oxaliplatina
R-CHOEP	rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín etopozid, prednizón
R-CHOP	rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón
R-ICE	rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid
R-IGEV	rituximab, ifosfamid, gemcitabín, vinorelbín and prednizolón
R-IVAC	rituximab, ifosfamid, etopozid, cytarabín
RTG	Röntgen, röntgenové vyšetrenie
SAE	Serious Adverse Events - závažné nežiadúce udalosti
SCT	Stem Cell Transplantation - transplantácia kmeňových buniek
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SMR	Standardized Mortality Ratio – štandardizovaná miera úmrtnosti
Sobi	Swedish Orphan Biovitrum
SPC	Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	Treatment-emergent adverse event – nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla pri liečbe
THL	triple-hit lymfóm
tis-cel	Tisagenlecleucel
TOT	Time on Treatment – čas na liečbe
TRAЕ	Treatment-Related Adverse Event – nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou
UN	univerzitná nemocnica
VAS	vizuálno-analógová stupnica
VZP	verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia
Z.z.	Zbierka zákonov
ZIN	Zorginstituut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZT	záchranná terapia - salvage therapy

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 Zynlonta (liečivo lonkastuximab-tesirín)** v indikácii liečby pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (angl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) alebo vysokomaligným B-lymfómom (angl. High-grade B-cell Lymphoma, HGBL) po dvoch alebo viacerých líniiach liečby, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie**, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 18 391 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z..

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedených úhradách spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené požiadavky na nákladovú efektívnosť. S odvolaním na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. **odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu** (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota je spojená s modelovaním na základe výsledkov účinnosti z nepriameho porovnania s nízkou kvalitou dôkazu a nízkou externou validitou, ďalej so spôsobom modelovania prežívania bez progresie a s predpokladom nevyrchania prínosu liečiva lonkastuximab-tesirín.

- **Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia (IO):**
„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) vrátane vysokomaligného B-lymfómu (High-grade B-cell Lymphoma, HGBL), ktorí už boli liečení dvomi alebo viacerými líniami systémovej liečby a ktorí v čase indikovania:
 - sú nevhodní na CAR-T bunkovú liečbu (klinické, technologické alebo kapacitné dôvody) alebo,
 - CAR-T bunkovú liečbu už absolvovali.

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 2.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEM (hematológ), ONK (onkológ).“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL) a vysokomaligný B-lymfóm (HGBL) sú agresívne nádorové ochorenia, ktoré ak nie sú liečené, vedú k smrti pacienta. Pacienti s opakovanou recidivujúcim/refraktérnym DLBCL (R/R DLBCL) majú nepriaznivú prognózu s limitovanou alebo žiadnou odpoveďou na liečbu. Podľa patientskej organizácie OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko pacienti trpia celkovou únavou, nešpecifickou bolesťou či problémami so spánkom, dočasne sú odkázaní na invalidný dôchodok. Ochorenie má výrazný dopad aj na rodinných príslušníkov (najmä partnerov), ktorí zabezpečujú chod domácnosti a starostlivosť o chorého za snahy zachovania zamestnania.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **LONCA** = lonkastuximab-tesirín
- Komparátorom je chemoterapia ± imunoterapia (CHT ± IT). CHT ± IT môžu predstavovať rôzne liečebné režimy. Najväčšie zastúpenie v slovenskej klinickej praxi má podľa dostupných údajov od DR režim R-GemOx (kombinácia rituximabu, gemcitabínu a oxaliplatiny). Presné zastúpenie ale nie je jasné, takže sa nedá vylúčiť relevantný podiel iných režimov v klinickej praxi.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Loncastuximab-tesirín (LONCA) preukázal voči komparátoru CHT ± IT na základe nepriameho porovnania typu MAIC** (z angl. matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním charakteristík) **štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite**, pričom pre LONCA bol odhadovaný o 4,2 mesiaca dlhší medián celkového prežívania (angl. overall survival, OS) a miera odpovede na liečbu (angl. overall response rate, ORR) bola 1,5-krát vyššia ako pre komparátor. **Kvalita dôkazu je však nízka.**
 - Medián OS predstavoval 10,1 mesiaca (95 % CI 6,34 – 13,64) pre LONCA a pre komparátor 5,9 mesiaca (95% CI 4,80 – 7,14). Prínos v OS bol preukázaný s OS HR = 0,66 (95 % CI 0,50 – 0,85). Rozdiel bol štatisticky významný. DR predložil aj OS HR upravené o vplyv následnej liečby CAR-T terapiou, po ktorej bolo OS HR = 0,70.
 - DR nepredložil porovnanie účinnosti LONCA oproti komparátoru v ukazovateli PFS, v čase hodnotenia sme neidentifikovali relevantné porovnanie v publikovanej literatúre.
 - Pri LONCA bola ORR 51,5 % a pri komparátore 39,6 % s pomerom šancí OR = 1,53 (95 % CI, 0,91 – 2,54). Rozdiel nebol štatisticky významný, ale akceptujeme prínos v ORR s neistotou, viac v časti 4.6.4.
 - DR nepredložil porovnanie bezpečnosti LONCA voči komparátoru. Z hľadiska bezpečnosti LONCA spojený s výskytom nežiaducich udalostí, ktorý sa považuje za očakávaný a manažovateľný.
 - Komparatívne výsledky kvality života LONCA voči komparátoru nie sú dostupné. Zlepšenie v kvalite života pacientov na liečbe LONCA na základe výsledkov štúdie LOTIS-2 nie je klinicky významné. Rozdiely v kvalite života boli pozorované najmä u pacientov s odpoveďou na liečbu.
- **LOTIS-2 je jednoramenná štúdia, čo považujeme za jej hlavnú limitáciu. Na základe štúdie teda nie je možné určiť prínos voči komparátoru.** Vzhľadom na požadované IO očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená LONCA v horšom zdravotnom stave než populácia zo štúdie LOTIS-2, čo môže nadhodnocovať pozorovaný efekt liečby v štúdii v porovnaní s klinickou praxou.
- **Predložené MAIC porovnanie je spojené s vysokou neistotou, výsledky z MAIC porovnania predstavujú dôkaz nízkej kvality na preukázanie účinnosti LONCA voči komparátoru.** Populácie v MAIC boli vyvážené iba podľa 3 charakteristík, viaceré kľúčové charakteristiky pacientov neboli v porovnaní zohľadnené, čím môže byť pozorovaný prínos LONCA oproti komparátoru skreslený.
- Výsledky LONCA z MAIC porovnania sú iba čiastočne prenositeľné na slovenskú populáciu pacientov. MAIC porovnanie nezahŕňa staršiu populáciu, ktorá v klinickej praxi predstavuje väčšinu pacientov v 3.+ línii liečby. Zloženie liečby a zastúpenie jednotlivých režimov komparátora CHT ± IT môže byť odlišné od praxe na Slovensku. Tieto rozdiely považujeme za limitáciu a zdroj neistoty.
- Dôkaz existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom štádiu podľa ECOG 0 – 2, keďže pacienti s vyšším skóre neboli zaradení do klinickej štúdie LOTIS-2. Odporúčame preto zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 2.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **LONCA pri požadovanej výške úhrady 18 391 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol hodnotený režim ICUR voči komparátoru R-GemOx (jeden z režimov CHT ± IT) vo výške 48,1-tisíc eur/QALY, pričom prahová hodnota bola 59,9-tisíc eur/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje LONCA ICUR voči R-GemOx vo výške ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota je 59,9-tisíc eur/QALY. LONCA dosahuje klinický prínos voči R-GemOx na úrovni +■■■ QALY.

Aby LONCA bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 18 391 eur.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (■■■ €) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota je spojená s modelovaním na základe

výsledkov účinnosti z nepriameho porovnania s nízkou kvalitou dôkazu a nízkou externou validitou, ďalej so spôsobom modelovania prežívania bez progresie a s predpokladom nevyprchania prínosu liečiva LONCA.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu lieky Zynlonta v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ až ■■■ eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ až ■■■ eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a vývoja penetrácie trhu.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Navrhujeme v IO zvážiť špecifikovanie skupiny pacientov nevhodných na liečbu CAR-T nasledovne: pacienti nie sú vhodní na CAR-T liečbu z klinických, technologických alebo kapacitných dôvodov. V priebehu hodnotenia DR uviedol, že skupina pacientov nevhodných na liečbu CAR-T zahŕňa aj pacientov, u ktorých v čase indikácie liečby liekom Zynlonta nie je možné začať CAR-T bunkovú liečbu z iných ako klinických dôvodov (napr. logistických/výrobných dôvodov, či problémom s dostupnosťou CAR-T liečby). V tom prípade však znenie IO v predloženej žiadosti môže viesť k chybnéj interpretácii a obmedzovať liečbu liekom Zynlonta iba na pacientov, ktoré nie sú vhodní na liečbu z výlučne klinických dôvodov. V prípade, že DR chce ďalej pracovať so širšou definíciou pacientov nevhodných na liečbu CAR-T, považujeme za potrebné adekvátne upraviť požadované IO.
- Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Zynlonta sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 2.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30. 11. 2023
Zverejnenie projektového protokolu	29. 01. 2023
Prerušenie konania č. 1	27. 03. 2024 - 25. 04. 2024 (26.03.2024 bola zverejnená výzva č. 1, 25.04.2024 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	07. 05. 2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	129 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek a Vysokomaligny B-bunkový lymfóm • MKCH-10¹: C83.3 Populácia podľa EMA²: • Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) a vysokomalignym B-lymfómom (High-grade B-cell Lymphoma, HGBL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Dospelí pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) vrátane vysokomaligného 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). MeSH³: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse; Lymphoma, High-Grade; Lymphoma, Non-Hodgkin
Intervencia (z angl. Intervention)	Lonkastuximab-tesirín (LONCA) • 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. LONCA je dostupný 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.

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.

	MeSH: loncastuximab-tesirine
Komparátor (z angl. Control)	Chemoterapia ± imunoterapia (CHT ± IT): režim R-GemOx - 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. MeSH: salvage therapy, antineoplastic combined chemotherapy protocols, rituximab, gemcitabine, oxaliplatin
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidity PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) ORR (z angl. overall response rate; celková miera odpovede) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - 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 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu 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 Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁵

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.

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 LySK⁶, ČHS⁷ a NCCN⁸.
- 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 (NICE⁹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia k 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

⁶ Lymfómová skupina Slovenska

⁷ Česká hematologická spoločnosť

⁸ National Comprehensive Cancer Network

⁹ National Institute for Health and Care Excellence

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 22.1.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 2.2.2024 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 publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (VD) a kontrolované ďalšími dvomi (MJ, LG).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 29.01.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (29.1.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej onkologickej spoločnosti. Do hodnotenia sa zapojil 1 klinický odborník z Národného onkologického ústavu (NOÚ).

So žiadosťou o konzultáciu na vybrané otázky a nejasnosti sme oslovili krajských odborníkov, odpovedali nám dodatočne dvaja klinickí odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 15.1.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL)). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) LyL.

Po dohode a so súhlasom OZ LyL používame v tomto hodnotení predchádzajúce vstupy od OZ LyL, ktoré boli poskytnuté v rámci hodnotení NIHO iných liekov v podobnej indikácii (NIHO hodnotenie č. 21B a č. 23 pre lieky Kymriah a Yescarta, publikované v roku 2023). Vychádzali sme z predpokladov, že poskytnuté informácie o ochorení a živote pacientov s lymfómom sa výrazne nezmenili a pacienti na Slovensku nemajú skúsenosť s liekom Zynlonta, čo nám OZ LyL potvrdilo.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. 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 oplatíť 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 vyčíernením 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
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?
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 a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) [1, 2, 3]

Ochorenie

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-buniek (angl. Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) je nádorové ochorenie B-lymfocytov, pre ktoré sú charakteristické abnormálne nádorové B-bunky, ktoré sú väčšie ako normálne a ktoré nekontrolovane proliferujú. Abnormálne lymfocyty sa akumulujú v lymfatických uzlinách alebo iných orgánoch tela. DLBCL je najčastejším typom non-Hodgkinovho lymfómu (NHL) a predstavuje asi 35 – 40 % všetkých NHL v dospeljej populácii. Ide o agresívnu formu NHL s rýchlym rastom nádorových buniek. Väčšina DLBCL pochádza z lymfatických uzlín, ale v približne 40 % prípadoch vznikajú extranodálne. Môže sa vyvinúť de novo (prvotný výskyt) alebo tiež transformáciou inej, menej agresívnej formy lymfómu.

DLBCL patrí medzi zriedkavé ochorenia [4]. Ochorenie sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách, najčastejšie v populácii pacientov vo veku 65 – 74 rokov, s mediánom veku počas diagnostikovania ochorenia 66 rokov. 30 – 40 % pacientov s DLBCL recidivuje alebo neodpovedá na liečbu. U týchto pacientov dôjde k relapsu ochorenia v priebehu 2 – 3 rokov po iniciálnej terapii a v približne 10 – 15 % prípadoch prvolíniová liečba zlyhá do 12 mesiacov. Skorý relaps alebo rezistencia na liečbu (recidivujúci/refraktérny DLBCL, R/R DLBCL) sú spojené s nepriaznivou prognózou.

DLBCL predstavuje heterogénnu skupinu agresívnych lymfómov z hľadiska morfológie, genetiky a biologického správania. Väčšina pacientov je diagnostikovaná s bližšie nešpecifickým DLBCL (not otherwise specified, NOS), existuje však viacero zriedkavých podtypov.

Vysoko malígny B-bunkový lymfóm (angl. high-grade B-cell lymphoma, HGBL) je relatívne novo identifikovaný typom agresívneho B-bunkového NHL. HGBL zdieľa z genetického hľadiska mnohé znaky s DLBCL a Burkittovým lymfómom (BL). Svetová zdravotnícka organizácia (angl. World Health Organization, WHO) rozlišuje 3 podtypy HGBL podľa postihnutých génov [5] (Obrázok 1):

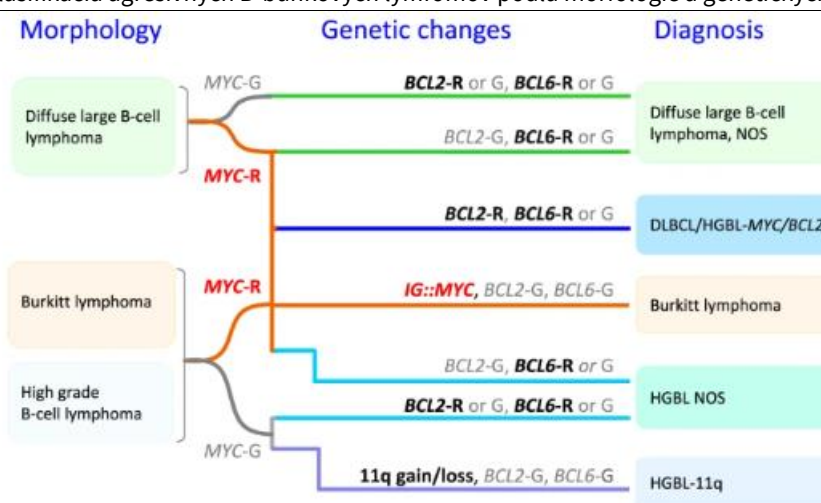
- HGBL-11q,

- HGBL-NOS (angl. HGBL, not otherwise specified, HGBL bližšie nešpecifikovaný) a
- DLBCL/HGBL-MYC/BCL2 (HGBL s preskupeniami génov MYC a BCL2/BCL6).

HGBL-11q má morfológiu podobnú BL a je charakteristický vzorom zisku/straty chromozómu 11q. HGBL-NOS zahŕňa rôzne mutácie génov, najčastejšie sa mutácie nachádzajú v KMT2D a TP53. Býva diagnostikovaný veľmi zriedkavo.

DLBCL/HGBL-MYC/BCL2 sa nazýva aj „double-hit“ alebo „triple-hit“ lymfóm (DHL, THL) [6], je charakterizovaný preskupeniami v dvoch konkrétnych génoch. Jedno preskupenie zahŕňa gén MYC a druhé zahŕňa gén BCL2 alebo menej často gén BCL6. V prípade THL sú postihnuté všetky tri gény. DLBCL/HGBL-MYC/BCL2 pozostáva z veľkých, stredných alebo blastoidných buniek. HGBL sú vysoko rizikové a prognosticky nepriaznivé. Približne päť percent DLBCL a asi 32 až 78 percent Burkittových lymfómov má preskupenia génov MYC a BCL2/BCL6, a preto sa nazývajú HGBL [7].

Obrázok 1: WHO klasifikácia agresívnych B-bunkových lymfómov podľa morfológie a genetických zmien



HGBL high grade B-cell lymphoma, R rearrangement, G germline configuration.

Zdroj: [5]

Rizikové faktory ochorenia

DLBCL

Vznik DLBCL môžu ovplyvňovať rizikové faktory ako vyšší vek, pohlavie (mierne vyššie riziko u mužov), imunodeficiencia, niektoré autoimunitné ochorenia a určité infekcie, expozícia niektorým chemickým látkam. DLBCL nie je dedičným ochorením.

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

- Vek nad 60 rokov
- Zvýšená laktátdehydrogenáza (LDH) v sére
- Výkonnostný stav (ECOG¹⁰ skóre ≥ 2)
- Štádium ochorenia III alebo IV
- Mimouzlinové postihnutie viac ako jednej lokality

Medzinárodný prognostický index (International prognostic index, IPI) je najpoužívanejším systémom na určenie prognózy pacientov s DLBCL. Na základe vyššie uvedených faktorov sú pacienti rozdelení do 4 skupín podľa miery rizika. V klinickej praxi sa používa aj veku prispôsobený IPI (Age-adjusted IPI, aaIPI), v ktorom sú obsiahnuté iba 3 parametre. Oba indexy sú znázornené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 2, Tabuľka 3).

¹⁰ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance status – metóda hodnotenia celkového stavu/stavu telesnej výkonnosti onkologického pacienta v škále 0 (plne aktívny) – 5 (mŕtvy).

Tabuľka 2: Medzinárodný prognostický index (IPI)

Nepriaznivé prognostické faktory	Počet nepriaznivých faktorov	Riziková skupina
Vek > 60 rokov	0 - 1	Nízke riziko
LDH > norma	2	Nízke – stredné riziko
ECOG výkonnostný stav ≥ 2	3	Stredné – vysoké riziko
Štádium ochorenia Ann Arbor III a IV	4 - 5	Vysoké riziko
Mimouzlinové postihnutie > 1 oblasti		

Zdroj: [1]

Tabuľka 3: Medzinárodný prognostický index upravený vzhľadom na vek (aaIPI)

Nepriaznivé prognostické faktory	Počet nepriaznivých faktorov	Riziková skupina
	0	Nízke riziko
LDH > norma	1	Nízke – stredné riziko
Výkonnostný stav ≥ 2	2	Stredné – vysoké riziko
Štádium ochorenia III a IV	3	Vysoké riziko

Zdroj: [1]

HGBL [8, 9]

Horšia prognóza DHL je spojená so zvýšenou LDH, vysokorizikovým skóre IPI, pokročilými štádiami, a vyššou pravdepodobnosťou bulky ochorenia (maximálny priemer lymfatických uzlín viac ako 10 cm) v porovnaní s pacientmi bez DHL.

HGBL-NOS je ochorenie prevažne starších dospelých (stredný vek, ~70 rokov), rovnako časté u mužov a žien a často s nepriaznivými rizikovými faktormi (vysoké LDH, vysoký IPI, extranodálne postihnutie a invázia centrálnej nervovej sústavy (CNS)).

Závažnosť a symptómy

Ako prvý príznak DLBCL má väčšina pacientov zväčšené lymfatické uzliny (LU), ktoré sú nebolestivé, tuhšie na pohmat a môžu sa vyskytovať v rôznych oblastiach (napr. krk, slabiny, podpazušie). Približne u 40 % pacientov ochorenie nezačína v lymfatických uzlinách, ale v mimouzlinovej (extranodálnej) lokalite. Postihnutý môže byť prakticky akýkoľvek orgán, príznaky bývajú podobné iným ochoreniam daného orgánu. Najčastejšie je postihnutie gastrointestinálneho traktu, pri ktorom môžu mať pacienti bolesti brucha, pocit plnosti, nafukovania, niekedy aj prejavy krvácania. Primárne lymfómy CNS sa môžu prejavovať bolesťou hlavy, neurologickými príznakmi, epileptickými záchvatmi a i. U mnohých pacientov, hlavne v pokročilom štádiu ochorenia sa vyskytujú okrem lokálnych prejavov aj celkové príznaky, tzv. B-symptómy. Medzi tieto príznaky patrí horúčka, strata hmotnosti a nočné potenie. U niektorých pacientov sú prítomne paraneoplastické príznaky, ktoré môžu pripomínať reumatoidné ochorenia (artritída, vaskulitída, myalgie, kožné exantémy a i.).

DLBCL je agresívne nádorové ochorenie, ktoré ak nie je liečené, vedie k smrti pacienta. Dôležitá je včasná a vhodná liečba, bez liečby je medián prežívania menej ako rok. Cieľom liečby je dosiahnutie kompletnej remisie, ide o potenciálne vyliečiteľné ochorenie. Väčšina pacientov dosahuje remisiu po 1. línii liečby. Relatívna miera 5-ročného prežívania je 60 % na základe anglických dát z rokov 2004 – 2016 a 64 % pre všetky štádiá ochorenia podľa amerických dát z rokov 2011 – 2017. Prognóza pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym ochorením je nepriaznivá, medián prežívania pacientov s chemorefraktérnym ochorením alebo relapsom po druholíniovej liečbe je len 6 mesiacov. Analýza podľa Wu et al. (2022) zistila, že DHL je spojený s nižším prežívaním. Trojročné miery celkového prežívania boli u pacientov s DHL 33,3 % a u pacientov bez DHL 52,2 %, v uvedenom poradí ($p = 0,016$) [8].

OZ LyL uvádza, že okrem štandardných príznakov ochorenia sa v niektorých prípadoch môže objaviť aj nešpecifická bolesť (chrbta, brucha), ktorá je zväčša nesprávne indikovaná a lymfóm sa odhalí až počas chirurgického zákroku. Podľa patientskej organizácie LyL pri pacientoch, ktorí zažili návrat (relaps) ochorenia, prípadne neodpovedali na liečbu, dochádza aj k odkázanosti na invalidný dôchodok (dočasne) do času nástupu na starobný dôchodok alebo návratu do práce. LyL tiež na základe výsledkov prieskumu u pacientov s lymfómom opisuje zvýšenú potrebu starostlivosti/potrebu opatery o pacienta s DLBCL z okruhu rodiny, pričom opatrovateľom je často osoba so zamestnaním na plný úväzok. Potreba opatery môže trvať niekedy až po dobu niekoľkých rokov, kým nie je rodinný

príslušník schopný návratu do bežného života. Predmetné ochorenie má teda výrazný vplyv aj na blízke okolie pacienta, vrátane ich zamestnania.

3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)

3.2.1. Diagnostika ochorenia [2, 3, 10]

V diferenciálnej diagnostike je potrebné hlavne odlíšenie infekčnej etiológie a pri klinických prejavoch postihnutia orgánov je potrebné vylúčiť iné možné príčiny a ochorenia. Základom diagnostiky je histologické vyšetrenie lymfatického tkaniva s presným určením histologického typu lymfómu. Využívajú sa imunohistochemické metódy, imunofenotypizácia, cytogenetika a metódy molekulárnej biológie. Vzorka je získaná biopsiou zväčšenej lymfatickej uzliny (najčastejšie excíziou lymfatickej uzliny), prípadne trepanobiopsiou kostnej drene (KD) alebo získaním vzorky z postihnutého orgánu.

Na potvrdenie diagnózy HGBL sa používajú molekulárne testy, ktoré umožňujú skontrolovať preskupenie génov v chromozómoch [7].

ESMO odporúča u novodiagnostikovaných a recidivujúcich pacientov s DLBCL liečených s kuratívnym zámerom použitie interfázovej fluorescenčnej in situ hybridizácie (angl. interphase fluorescence in situ hybridisation, FISH), pri ktorej sa zisťuje imunohistochemická expresia MYC a/alebo BCL2 [6]. Imunohistochemická expresia MYC a/alebo BCL2 alebo dvojité expresie (DE) len čiastočne koreluje s genetickými abnormalitami. Kombinácia bulky ochorenia a pozitívneho imunofenotypu DE by mohla uľahčiť predikciu genetiky DHL u novodiagnostikovaných pacientov s DLBCL [8].

U pacienta s novodiagnostikovaným DLBCL sa odporúča vykonať:

- fyzickú examináciu pacienta
- zhodnotenie výkonnostného stavu
- vyšetrenie krvného obrazu, biochémie (vrátane LDH a kyseliny močovej)
- sérológia, screeningové testy pre HIV, hepatitídu B a pod.
- elektroforéza bielkovín
- zobrazovacie vyšetrenia tela – počítačová tomografia (angl. computed tomography, CT), pozitronová emisná tomografia (PET), röntgen (RTG) hrudníka
- ORL vyšetrenie
- EKG, echo srdca
- vyšetrenie KD (aspirácia, trepanobiopsia)
- vyšetrenie krvnej skupiny

Medzi ďalšie možné vyšetrenia patrí magnetická rezonancia (MR) mozgu a lumbálna punkcia pri podozrení na primárny lymfóm alebo infiltráciu CNS, prípadne gastrofibroskopia pri podozrení na postihnutie žalúdka a pod. Pri iniciálnom aj pri opakovanom určovaní štádia ochorenia je odporúčaným štandardom PET/CT vyšetrenie, ideálne aj s intravenózne podanou CT kontrastnou látkou [11]. Lymfómová skupina Slovenska (LySk) nateraz odporúča vykonávať aj punkciu KD na určenie štádia ochorenia napriek vysokej senzitivite kvalitne realizovaného iniciálneho PET/CT vyšetrenia [11].

Na základe diagnostických vyšetrení sa stanoví štádium (rozsah) ochorenia a identifikujú rizikové faktory (stanovenie prognózy pacienta), čo ovplyvňuje liečbu konkrétneho pacienta. Štádium DLBCL sa určuje podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor systému (Tabuľka 4). Ann Arbor klasifikácia malígnych lymfómov je založená na identifikácii postihnutých lokalít a počte postihnutých uzlín alebo orgánov, prítomnosti extranodálneho postihnutia a B-symptómov ochorenia.

Tabuľka 4: Štádium ochorenia podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor systému

Štádium	Definícia štádia
I	Postihnutie jednej oblasti LU
II	Postihnutie viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice
III	Postihnutie viacerých oblastí LU na oboch stranách bránice
IV	Difúzne alebo viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
E	Priame extranodálne rozšírenie z LU alebo jedno izolované miesto extranodálnej choroby
A/B	B-symptómy: horúčky, profúzne nočné potenie, úbytok hmotnosti viac ako 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov. Bulky choroba: Maximálny priemer LU viac ako 10 cm

Zdroj:[12]

3.2.2. Liečba pacienta

Posledné odporúčania Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) sú z roku 2015, z dôvodu staršieho vydania ich v hodnotení neuvádzame. Nižšie preto uvádzame novšie odporúčania od LySk z roku 2018 [11], najnovšie medzinárodné odporúčania Českej hematologickej spoločnosti (ČHS ČLS JEP, Červená kniha 2023) [13] a americkej Národnej komplexnej onkologickej siete (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [14], obe z roku 2023.

Cieľom terapie pacientov s DLBCL a HGBL je dosiahnutie kompletnej remisie. Ak pacient dosiahne po ukončení plánovanej terapie parciálnu remisiu, ide o neuspokojivý výsledok liečby [11].

Liečba novodiagnostikovaného DLBCL

Podľa LySk stratégia a intenzita liečby závisí od rozsahu ochorenia, rizikovej skupiny pacienta, veku a komorbidít pacienta. Štandardným režimom je liečba kombinovaným chemoimunoterapeutickým režimom R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón), väčšinou v 4 – 6 cyklov podľa počtu nepriaznivých faktorov. Pacientom s pokročilým ochorením je zvyčajne podávaných 6 cyklov R-CHOP, v niektorých prípadoch 8. Následne môže byť u niektorých pacientov indikovaná aj rádioterapia (RT) oblasti iniciálnej bulky masy ak PET/CT nepotvrdí kompletnú metabolickú remisiu [11].

ČHS a NCCN uvádzajú ako možnosť aj režim Pola-R-CHP (polatuzumab vendotín, rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, prednizolón) u pacientov s DLBCL a IPI 2 - 5 [13, 14].

Liečba R/R DLBCL

U viac ako 30 % pacientov dôjde k relapsu ochorenia, indikovaná je tu opäť biopsia a určenie rozsahu ochorenia.

Druhá línia liečby

Podľa LySk je v čase začatia druholíniovej liečby dôležité rozlíšenie pacientov podľa toho, či sú schopní podstúpiť záchrannú (salvage) terapiu (ZT) a následnú vysokodávkovanú terapiu (myeloablatívna terapia) s možnosťou autológnej transplantácie krvotvorných buniek (Autologous haematopoietic stem cell transplantation, AutoSCT).

Liečba pacientov indikovaných na transplantáciu

Pacienti dostávajú ZT – chemoterapiu založenú na platinových derivátoch v kombinácii s rituximabom zvyčajne v 2 – 4 cykloch. Najčastejšie podávanými sú R-ICE (rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid), R-DHAP (rituximab, cisplatina, cytarabín, dexametazón), R-GDP (rituximab, cisplatina, gemcitabín, dexametazón), R-IGEV (rituximab, ifosfamid, gemcitabín, vinorelbín and prednizolón). Podávanie rituximabu nie je indikované pre pacientov s progresiou do 6 mesiacov po ukončení terapie obsahujúcej rituximab (rituximab-refraktérne ochorenie). Pacienti následne absolvujú myeloablatívnu terapiu, pri ktorej dochádza k ireverzibilnému poškodeniu KD, a následne AutoSCT ako konsolidáciu [11].

Liečba pacientov, ktorí nie sú indikovaní na transplantáciu

Pacienti sú indikovaní na paliatívnu liečbu niektorým z kombinovaných režimov ako ICE, DHAP, GDP, ESHAP (etoposid, solu-medrol, cytarabín, cisplatina), IGEV, COPP (cyklofosamid, vinkristín, prokarbazín, prednizón), BR (bendamustín, rituximab). Často je nevyhnutné podávať tieto terapie v redukovaných dávkach. Ak pacient v minulosti reagoval na liečbu rituximabom, podáva sa s chemoterapiou aj rituximab. Ďalšou terapeutickou možnosťou je podávanie lieku pixantrón v monoterapii, ktorý je indikovaný na liečbu pacientov s recidivujúcimi agresívnymi lymfómami.

ČHS v druhej línii odporúča liečbu v závislosti od času relapsu od ukončenia 1. línie liečby. Ak došlo k relapsu do 12 mesiacov od ukončenia 1. línie liečby alebo pacienti majú refraktérne ochorenie, ČHS odporúča CAR-T terapiu axicabtagene ciloleucel (skr. axi-cel). Ak došlo k relapsu po 12 mesiacoch od ukončenia 1. línie liečby, pacienti absolvujú ZT s AutoSCT. Pacientom, ktorí nie sú vhodní na AutoSCT, môže byť podávaná kombinácia tafasitamab + lenalidomid, liečba CAR-T lymfocytmi, liečba chemoimunoterapiou Pola-BR (polatuzumab vendotín, bendamustín, rituximab)/R-GemOx/iný chemoimunoterapeutický režim alebo môže byť zvážené zaradenie pacienta do klinických štúdií nových liečiv [13]. Schéma liečby R/R DLBCL je popísaná na obrázku nižšie (Obrázok 2).

NCCN odporúča v 2. línii myeloablatívnu terapiu s AutoSCT, ak sú na ňu pacienti vhodní. Ako možnosť liečby u pacientov s R/R ochorením, ktorí relapsovali do 12 mesiacov po ukončení 1. línie liečby, uvádzajú okrem axi-celu aj lisocabtagén maraleucel [14].

Tretia a ďalšie línie liečby

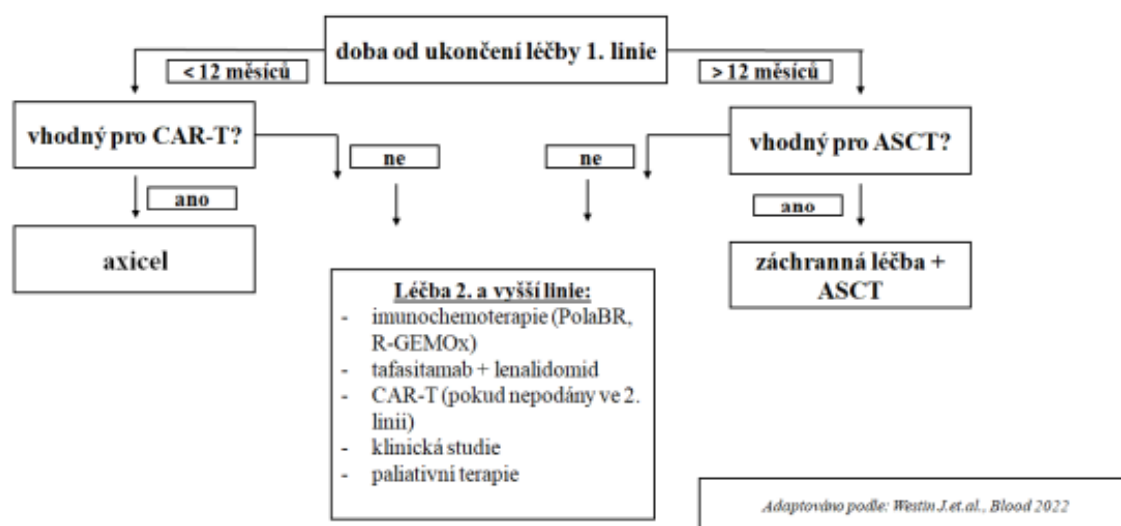
LySk uvádza, že zváženie alogénnej transplantácie krvotvorných buniek (Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, AlloSCT) od darcu je odporúčané v prípade zlyhania ZT + AutoSCT, u pacientov s refraktérnym ochorením alebo po skorom relapse (do 6 mesiacov).

U pacientov, ktorým nebola indikovaná transplantácia v 2. línii, sa odporúčajú režimy paliatívnej liečby spomenuté vyššie [11].

ČHS u pacientov s relapsom po AutoSCT odporúča individuálne zvážiť liečbu CAR-T lymfocytmi, ak neboli predtým podané, a zváženie zaradenia do klinických štúdií nových liečiv. U pacientov s relapsom po CAR-T terapii ČHS odporúča zvážiť zaradenie do klinickej štúdie a zvážiť liečbu chemoimunoterapiou Pola-BR (polatuzumab vendotín, bendamustín, rituximab) alebo R-GemOx alebo liečbu kombináciou tafasitamab + lenalidomid. V prípade odpovedi na ZT po CAR-T alebo AutoSCT ČHS odporúča zváženie možnosti AlloSCT [13].

V usmerneniach NCCN sú odporúčané liečby tretej línie pre pacientov s R/R DLBCL epkoritamab a glofitamab, vrátane pre pacientov s progresiou ochorenia po transplantácii alebo liečbe CAR-T bunkami. NCCN uvádza na liečbu R/R DLBCL ako možnosti liečby pre pacientov s R/R po 2+ líniiach liečby, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na podstúpenie transplantácie terapie Pola-BR, tafasitamab + lenalidomid, loncastuximab-tesirín a selinexor [14].

Obrázok 2: Algoritmus liečby R/R DLBCL podľa ČHS



*ASCT = AutoSCT

Zdroj: [13]

Liečba HGBL

LySk uvádza, že v súčasnosti neexistuje štandardná liečba pre tento špecifický typ agresívneho lymfómu. Režim R-CHOP nepredstavuje optimálnu voľbu pre pacientov s HGBL. Odporúčanými liečebnými terapiami sú DA-EPOCH-R (v upravenej dávke režimy etopozid, prednizón, vinkristín, cyklofosamid, doxorubicín, rituximab), R-CHOEP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín etopozid, prednizón), R-CODOX-M (rituximab, cyklofosamid, vinkristín, doxorubicín, metotrexát) alebo R-IVAC (rituximab, ifosamid, etopozid, cytarabín). LySk odporúča aj liečbu podľa protokolu GMALL-NHL 2002. Protokol aplikuje v liečbe striedavé cykly intenzívnej chemoterapie (vo vzore ABABAB), ktoré zahŕňajú vysoké dávky metotrexátu a cyklofosfamidu. Prínos AutoSCT v rámci konsolidačnej liečby je predmetom klinického skúšania. Pacienti s relapsom agresívneho lymfómu, ktorí z dôvodu veku alebo závažných sprievodných ochorení nie sú kandidátmi na transplantáciu krvotvorných buniek, sú indikovaní na paliatívnu liečbu niektorým z kombinovaných režimov ako ICE, DHAP, GDP, ESHAP, IGEV, COPP, BR [11].

V usmerneniach NCCN sú odporúčané liečby tretej línie pre pacientov s HGBL epkoritamab a glofitamab [14]. ČHS odporúča skonzultovať spoluprácu s centrom intenzívnej hematologickej starostlivosti alebo komplexnými onkologickými centrami s otázkou na možnosť zaradenia do aktuálnych klinických štúdií eventuálne liečbu intenzifikovaným režimom.

3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

3.3.1. Diagnostika ochorenia

Klinický odborník vo vstupe neuviedol, ako je v súčasnosti ochorenie diagnostikované v klinickej praxi.

OZ LyL uviedlo, že zvyčajne praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, ktorý ho následne podľa výsledkov vyšetrenia referuje k inému. Ide o rôzne spektrum špecialistov, ktoré sa líši u každého pacienta (napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ a i.). Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse ochorenia) je nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET/CT pri diagnostikovaní, kontrole aj opätovnom stanovení štádia ochorenia. Pacient chodí každé 3 mesiace na kontrolu k onkohematológovi. Podľa prieskumu LyL trvá diagnostika ochorenia rôzne, od niekoľkých mesiacov až po obdobie dlhšie ako rok. Na základe informácií od pacientov LyL uvádza, že diagnostiku vo viacerých prípadoch urýchľuje náhle zhoršenie stavu a návšteva urgentného príjmu. Prognóza je pre pacienta lepšia v prípade, ak je uzlina čo najviac viditeľná na tele, čo vedie k skoršej a správnej diagnostike.

3.3.2. Liečba pacienta

Ďalšími dostupnými terapiami na Slovensku, ktoré nie sú zahrnuté v národných odporúčaniach LySk z roku 2018 sú:

- V prvej línii liečby je možnosťou režim Pola-R-CHP,
- Tisagenlecleucel (skr. tis-cel) a axi-cel sú možnosťou pre pacientov s R/R DLBCL po dvoch alebo viacerých líniiach liečby.

Klinický odborník vo vstupe uviedol, že kľúčové rozdiely v liečbe DLBCL a HGBL sú v prvej línii liečby. V prípade relapsu alebo refraktérnosti na liečbu vníma oba typy lymfómu podobne. V 3. línii odborník uvádza ako používané intervencie chemoterapiu, pixantrón, CAR-T bunkovú liečbu pre vhodných pacientov. Režim R-GemOx považuje na základe dostupnosti za jednu z najčastejších používaných možností liečby. Pixantrón uvádza ako možnosť v prípade opakovaných relapsov v 3. a následných líniiach liečby. Podľa odborníka nie sú na Slovensku pre pacientov s R/R DLBCL aktuálne dostupné liečebné režimy ako je Pola-BR, tafasitamab, bišpecifické protilátky (glofitamab, epcoritamab) a selinexor, ktoré by podľa odborníka mohli predstavovať ďalších komparátorov.

OZ LyL uvádza, že v mnohých prípadoch je pacientovi špecialistom odporúčaný voľnopredajný liek na zmiernenie nežiaducich účinkov, či podporu imunity. Podľa LyL to spôsobuje nesystematické užívanie množstva prípravkov, čo predstavuje aj finančnú záťaž pre pacienta. Pacienti tiež navštevujú všeobecného lekára alebo špecialistov z dôvodu vedľajších následkov liečby.

3.4. Opis intervencie (B0001)

LONCA [15, 16]

Lonkastuximab-tesirín (LONCA) pozostáva z monoklonálnej protilátky a cytotoxínu SG3199 (látka, ktorá zabíja bunky). Monoklonálna protilátka sa viaže na ľudský proteín CD19 na povrchu B-buniek (vrátane nádorových B-buniek). Následne sa LONCA dostáva do buniek, kde sa uvoľní SG3199, čo má spôsobiť smrť buniek.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 10 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok určeného na intravenózne podanie. Liečivo sa užíva ako monoterapia. Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 5 mg LONCA. Odporúčaná dávka LONCA podľa SPC je 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta 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.

3.5. Registrácia technológie (A0020) [16]

Liek Zynlonta bol podmienene registrovaný na európskej úrovni v 12/2022 na liečbu pacientov s R/R DLBCL a HGBL v intravenózne forme podania a balení s obsahom 1x10 mg LONCA. Zynlonta získala v minulosti pre DLBCL v EMA orphan dezignáciu v 08/2021, ktorú stratila v 11/2022 [17].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [15]:

„Zynlonta ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (DLBCL) a B-bunkovým lymfómom vysokého stupňa (HGBL), po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Zynlonta nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal. Liek nie je štandardne preplácaný nad rámec kategorizácie [18, 19, 20].

3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 01/2024 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie Zynlonta v predmetnej indikácii, t.j. u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym DLBCL a HGBL po 2 a viac líniiach liečby. Liečba je hradená iba pacientom, ktorí užívali v predchádzajúcej liečbe polatuzumab vendotín. Liečba je hradená za podmienok poskytnutia dodatočnej zľavy DR [21].
- SÚKL aktuálne hodnotí liek Zynlonta, konanie prebieha od 21.12.2023 [22].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [1]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie lieku Zynlonta 1x10 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok vo výške 18 390,82 eur, čo predstavuje maximálnu cenu vo verejnej lekárni odvodenú z úradne určenej ceny. Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) vrátane vysokomaligného 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).“

Indikácia zužuje indikáciu podľa SPC. Do zúženej indikácie spadajú iba pacienti, ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu alebo ju už absolvovali.

Pri hodnotení sme zistili, že DR má oproti NIHO rozdielnú interpretáciu časti IO, ktorá sa týka toho, ktorí pacienti spadajú do skupiny pacientov, ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu. DR v odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č. 1 totiž vysvetlil, že do skupiny pacientov, ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu, spadajú aj pacienti, u ktorých v čase indikácie liečby liekom Zynlonta nie je možné začať CAR-T bunkovú liečbu z iných ako klinických dôvodov. DR uviedol, že môže ísť o prípady, kedy pacient je síce indikovaný na CAR-T liečbu, ale nemôže ju zahájiť z výrobných alebo logistických dôvodov, CAR-T liečba nie je dostupná alebo pacient rýchle spogreduje pred podaním CAR-T liečby.

V tom prípade však znenie IO v predloženej žiadosti môže viesť k chybnéj interpretácii a obmedzovať liečbu liekom Zynlonta iba na pacientov, ktoré nie sú vhodné na liečbu z výlučne klinických dôvodov. Ak chce DR ďalej pracovať so širšou definíciou pacientov nevhodných na liečbu CAR-T, považujeme za potrebné adekvátne upraviť požadované IO. V rámci tohto aspektu odporúčame zväziť úpravu IO nasledovne:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) vrátane vysokomaligného B-lymfómu (High-grade B-cell Lymphoma, HGBL), ktorí už boli liečení dvomi alebo viacerými líniami systémovej liečby a ktorí v čase indikovania:

- sú nevhodní na CAR-T bunkovú liečbu (klinické, technologické alebo kapacitné dôvody) alebo,
- CAR-T bunkovú liečbu už absolvovali.

3.9. Relevantné komparátory (B0001) [23, 24]

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor chemoterapiu v prípadnej kombinácii s imunoterapiou (CHT $\pm$ IT). CHT $\pm$ IT môžu predstavovať rôzne režimy. Najväčšie zastúpenie v slovenskej klinickej praxi má mať režim R-GemOx. Presné zastúpenie ale nie je jasné, takže sa nedá vylúčiť relevantný podiel iných režimov v klinickej praxi. Odborníci však predpokladajú obdobnú účinnosť jednotlivých režimov chemoterapie. DR považuje za komparátor režim R-GemOx, ktorý akceptujeme ako zástupný režim pre komparátor. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Režim R-GemOx (rituximab + gemcitabín + oxaliplatina)

DR predpokladá 6 cyklov R-GemOx s dĺžkou jedného cyklu 14 dní, pričom dávkovanie prevzal z protokolu anglického NHS (angl. National Health System, Národný zdravotnícky systém).

Rituximab (R) je monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na transmembránový antigén C20 nachádzajúci sa na B-lymfocytoch, čím má dochádzať k smrti týchto buniek [25]. R nie je v liečbe DLBCL v kombinácii s Gem a Ox registrovaný. R (lieky Riximyo a Ruxience) má od ministerstva zdravotníctva (MZ) povolenie na jeho terapeutické použitie v neschválenej indikácii DLBCL pre potreby hemato-onkologických pracovísk v SR od 01/2024 do 06/2024 [26]. Podávaný je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka R v kombinácii s GemOx je podľa anglického NHS 375 mg/m² plochy povrchu tela [27]. R je kategorizovaný v inej indikácii vo forme koncentrátu na infúzny roztok v sile 100 mg a 500 mg.

Gemcitabín (Gem) je nukleozidový analóg, antimetabolit pyrimidínu, ktorý interferuje so syntézou DNA a RNA inhibíciou enzýmov, čím má spôsobiť smrť nádorových buniek. Gem nie je v liečbe DLBCL v kombinácii s R a Ox indikovaný [28]. Používanie Gem s kombináciou s R a Ox preto predstavuje off-label liečbu. Podávaný je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka Gem v kombinácii s R a Ox podľa NHS je 1000 mg/m² plochy povrchu tela [27]. Gem je kategorizovaný vo forme koncentrátu na infúzny roztok v sile 200 mg a 1000 mg.

Oxaliplatina (Ox) je alkylačná látka na báze platiny, ktorá uplatňuje svoje protinádorové účinky vytváraním krížových väzieb v reťazcoch DNA, čo má viesť k poškodeniu syntézy DNA a v konečnom dôsledku k smrti buniek. Ox nie je v liečbe DLBCL v kombinácii s R-Gem registrovaná [29]. Užívanie Ox s kombináciou s R-Gem preto predstavuje off-label liečbu. Podávaná je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka Ox v kombinácii s R-Gem podľa NHS je 100 mg/m² plochy povrchu tela [27]. Ox je kategorizovaný vo forme koncentrátu na infúzny roztok v sile 50 mg a 100 mg.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor režimy chemoterapie v prípadnej kombinácii s imunoterapiou (CHT $\pm$ IT). DR uviedol na základe svojho prieskumu ako komparátor režim CHT $\pm$ IT, konkrétne R-GemOx. Zdôvodnenie výberu komparátora a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Liečba DLBCL/HGBL v 3. a ďalších líniiach nemá jasne stanovený štandard, klinické odporúčania uvádzajú rôzne režimy chemoterapie v možnej kombinácii s imunoterapiou - rituximabom (pozri časť 3.2.2). Liečba chemoterapiou už má v 3. a vyššej línii často paliatívny charakter. Klinický odborník tiež uvádza rôzne režimy chemoterapie. Zastúpenie jednotlivých režimov chemoterapie v klinickej praxi je otáznne.
- Podľa prieskumu DR má najväčšie zastúpenie spomedzi chemoterapeutických režimov v slovenskej praxi režim R-GemOx. Prieskum vykonal na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej LFUK a UN v Martine a na Klinike onko-hematológie LFUK a NOÚ v Bratislave [1]. V Žiadosti o súčinnosť č. 1 sme DR požiadali o doplnenie výsledkov prieskumu režimov, ktoré sa najčastejšie používajú u pacientov s R/R DLBCL, ktorí nie sú vhodní na CAR-T bunkovú liečbu v 3. a následných líniiach a v klinickej praxi. DR uviedol, že na oboch pracoviskách odborníci zhodne uviedli režim R-GemOx. Percentuálne zastúpenie jednotlivých režimov však neuviedol.
- Po konzultácii s klinickými odborníkmi a v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami v podobnej indikácii [2, 3] predpokladáme obdobnú účinnosť jednotlivých režimov chemoterapie.
- Režim R-GemOx akceptujeme ako zástupný režim pre komparátor, s ohľadom na nedostupnosť iných údajov o súčasnom zložení liečby v klinickej praxi na Slovensku.
- Gemcitabín je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z roku 2022 u 21 pacientov s DLBCL. Oxaliplatina je evidovaná v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI z roku 2022 u 18 pacientov s DLBCL. Predpokladáme, že časť pacientov

môže užívať Gem a Ox práve v režime GemOx ± R u pacientov s R/R DLBCL vzhľadom na prieskum DR. Spotrebu R sme neoverovali, nakoľko sa užíva aj v rámci viacerých režimov. DR predpokladá minimálne 14 pacientov vhodných na liečbu LONCA v roku 2024, nakoľko predpokladá, že časť pacientov bude liečená CAR-T terapiami, ktoré boli nedávno zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) na liečbu pacientov s R/R DLBCL po 2 alebo viacerých líniiach liečby.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory [1, 23, 24, 30]

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory nasledovné režimy:

CAR-T bunkovú liečbu – nepovažujeme tieto režimy za komparátory vzhľadom na navrhované IO, ktoré vylučuje pacientov, ktorí nie sú v čase indikovania liečby vhodní na CAR-T bunkovú liečbu alebo ju už absolvovali.

Pixantrón – liečba môže byť indikovaná pacientom s DLBCL a HGBL, nakoľko sú podtypmi NHL. Liek je evidovaný v spotrebe liekov za rok 2022 zverejňovanej na stránke NCZI u 15 pacientov. Hradená liečba sa podľa IO môže indikovať iba u pacientov s opakovanou R/R agresívnym NHL, ktorí boli už liečení rituximabom a podstupujú tretiu alebo štvrtú líniu liečby, pričom už nie je očakávaný prínos iných liečebných alternatív. Novšie odporúčané liečebné postupy podľa ČHS a NCCN (obe z roku 2023) neuvádzajú pixantrón ako možnosť liečby v príslušných líniiach, v starších odporúčaní LySk z roku 2018 sa pixantrón spomína u pacientov s relapsom (pozri časť 3.2.2). Klinický odborník v poskytnutom vstupe uvádza pixantrón ako možnosť liečby v 3. alebo 4. línii. Použitie pixantrónu v klinickej praxi sme konzultovali aj s ďalšími dvoma klinickými odborníkmi, pričom ich odpovede boli rôzne. Prvý odborník uviedol, že pixantrón štandardne používa v 3. alebo 4. línii liečby podľa odporúčaní s očakávaným prínosom liečby. Druhý odborník považuje použitie pixantrónu za významné iba u pacientov s relapsom minimálne pol roka po liečbe antracyklínovým režimom (R-CHOP), používa sa podľa neho iba zriedkavo. Očakáva tiež nedostupnosť pixantrónu od polovice roku 2024. DR neuvádza pixantrón ako komparátor, prieskum DR sa zaoberal iba zložením chemoterapie v 3. a vyššej línii DLBCL. Zastúpenie pixantrónu v súčasnej klinickej praxi (pri dostupnosti CAR-T terapie) považujeme za nejasné vzhľadom na nedostatok údajov a rozličné odpovede odborníkov. Pixantrón nepovažujeme za relevantný komparátor.

Pola-BR (polatuzumab vendotín s bendamustínom a rituximabom) – Pola nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI za rok 2022, avšak liek Polivy bol zaradený od 10/2023 do ZKL. Hradená liečba Pola sa môže indikovať u dospelých pacientov s DLBCL v kombinácii s R-CHP v prvej línii liečby. Vzhľadom na IO Pola povoľujúce hradenú liečbu iba v 1. línii nepovažujeme Pola-BR za relevantný komparátor.

Epkoritamab nie je na SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI. Predpokladáme, že sa v klinickej praxi nepoužíva alebo využíva minimálne. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Glofitamab nie je na SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI. Predpokladáme, že sa v klinickej praxi nepoužíva alebo využíva minimálne. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Tafasitamab + lenalidomid – tafasitamab nie je na SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI. Predpokladáme, že sa v klinickej praxi nepoužíva, alebo využíva minimálne. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Selinexor nie je na SR kategorizovaný, nemá úradne určenú cenu a nie je evidovaný v spotrebe liekov zverejňovanej na stránke NCZI. V súčasnosti je podľa SPC selinexor indikovaný iba na mnohopočetný myelóm, nie DLBCL [31]. Z uvedených dôvodov ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá vyššiu mieru kompletnej alebo čiastočnej odpovede na liečbu, dlhšie zotrvanie pacientov v stave bez zhoršenia ochorenia a oddialenie času do smrti na liečbe LONCA voči režimu R-GemOx na základe porovnania výsledkov štúdií LOTIS-2 (NCT03589469) a podskupiny pacientov z predĺženia klinickej štúdie CORAL (NCT00137995). Klinický odborník vo vstupe pre hodnotenie NIHO neuviedol, aký prínos by predpokladal pre liečbu LONCA v porovnaní so súčasnou liečbou (pozri časť 9.2).

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

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

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Liečba lonkastuximab tesirínom (LONCA) preukázal voči chemoterapii v prípadnej kombinácii s imunoterapiou (CHT ± IT) na základe nepriameho porovnania typu MAIC štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite. Kvalita dôkazu je však nízka.

V MAIC bol v ramene s LONCA medián OS 10,1 mesiaca (95 % CI 6,34 – 13,64) a v ramene s CHT ± IT 5,9 mesiaca (95% CI 4,80 – 7,14), OS HR = 0,66 (95 % CI 0,50 – 0,85). Rozdiel bol štatisticky významný. Medián OS u pacientov na LONCA z MAIC je podobný výsledku dosiahnutého v jednoramennej klinickej štúdii LOTIS-2, kde pri mediáne sledovania 7,8 mesiaca bol dosiahnutý medián OS 9,5 mesiaca (95 % CI 6,7 – 11,5). Miera OS v štúdii LOTIS-2 po druhom roku od začiatku liečby bola 29,5 %. DR upravil výsledky MAIC, aby zohľadnil vplyv následnej liečby CAR-T. Po úprave LONCA dosiahla voči CHT ± IT OS HR = 0,70.

DR nepredložil porovnanie účinnosti LONCA oproti CHT ± IT v ukazovateli PFS, v čase hodnotenia sme neidentifikovali relevantné porovnanie v publikovanej literatúre. Pacienti v štúdii LOTIS-2 pri mediáne dĺžky sledovania 7,8 mesiaca mali s LONCA medián PFS 4,9 mesiaca (95% CI 2,9 – 8,3). Miera PFS na základe poslednej analýzy bola po druhom roku od začiatku liečby na úrovni 25,9 %.

V MAIC porovnaní v ramene s LONCA bola ORR 51,5 % a v ramene s CHT ± IT 39,6 %. Pomer šancí OR bol 1,53 (95 % CI, 0,91 – 2,54), rozdiel však nebol štatisticky významný. Prínos akceptujeme s neistotou.

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti LONCA oproti CHT ± IT. Z hľadiska bezpečnosti je LONCA spojený s výskytom nežiaducich udalostí, ktorý sa považuje za očakávaný a manažovateľný.

Komparatívne výsledky kvality života LONCA voči CHT ± IT nie sú dostupné. Zlepšenie v kvalite života pacientov na LONCA na základe výsledkov štúdie LOTIS-2 nie je klinicky významné. Rozdiely v kvalite života boli pozorované najmä u pacientov s odpoveďou na liečbu.

LOTIS-2 je jednoramenná štúdia, čo považujeme za jej hlavnú limitáciu. Na základe štúdie teda nie je možné určiť prínos voči komparátoru. Vzhľadom na požadované IO očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená LONCA v horšom zdravotnom stave než populácia zo štúdie LOTIS-2, čo môže nadhodnocovať pozorovaný efekt liečby v štúdii v porovnaní s klinickou praxou.

Predložené MAIC porovnanie je spojené s vysokou neistotou, výsledky z MAIC porovnania predstavujú dôkaz nízkej kvality na preukázanie účinnosti LONCA voči CHT ± IT. Populácie v MAIC boli vyvážené iba podľa 3 charakteristík, viaceré kľúčové charakteristiky pacientov neboli v porovnaní zohľadnené, čím môže byť

pozorovaný prínos LONCA oproti komparátoru skreslený. Výsledky MAIC porovnania sú iba čiastočne prenositeľné na slovenskú populáciu pacientov. **MAIC porovnanie nezahŕňa staršiu populáciu, ktorá v klinickej praxi predstavuje väčšinu pacientov v 3.+ línii liečby.** Zloženie liečby a zastúpenie jednotlivých režimov CHT ± IT môže byť odlišné od praxe na Slovensku. Tieto rozdiely považujeme za limitáciu a zdroj neistoty.

Dôkaz existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom štádiu podľa ECOG 0 – 2, keďže pacienti s vyšším skóre neboli zaradení do klinickej štúdie LOTIS-2. Odporúčame preto zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-2.

4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli štúdie, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 2 a 3 u dospelých pacientov s DLBCL alebo HGBL, u ktorých bol podávaný LONCA a komparátor. Kontrolované štúdie neboli dostupné, zahrnuli sme preto jednoramenné štúdie. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia, pozri Tabuľka 5.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť LONCA voči komparátoru pomocou nepriameho porovnania, ktoré je upravené párovaním (z angl. matching-adjusted indirect comparison, ďalej len MAIC). MAIC vypracoval kolektív štatistiky Paine pre spoločnosť Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) v 10/2023.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03589469	LOTIS-2	LONCA	-	145	ukončená

LONCA – lonkastuximab-tesirín

Zdroj: [32]

DR nepriamo porovnáva LONCA s komparátorom CHT ± IT cez neukotvené MAIC porovnanie (angl. unanchored MAIC). V predloženom MAIC je porovnaná účinnosť LONCA voči komparátoru v ukazovateľoch celkové prežívanie a celková miera odpovede v skupine pacientov s R/R DLBC v 3. a vyšších líniiach liečby. V MAIC porovnaní boli použité dáta z posledného zberu dát štúdie LOTIS-2 (09/2022) [33]. V nesystematickom prehľade literatúry vykonanom NIHO, ktorý zahŕňal vyhľadávanie nepriamych porovnaní režimu LONCA s komparátorom sme identifikovali verejnú MAIC analýzu podľa Hamadani et al. (2022) [34], ktorá porovnávala účinnosť LONCA voči CHT ± IT v ukazovateľoch celková miera odpovede (angl. overall response rate, ORR) a celkové prežívanie (angl. overall survival, OS). Hamadani et al. použili pre analýzu dáta zo štúdie LOTIS-2 zo skoršieho zberu dát (10/2020). Opis a výsledky MAIC porovnania podľa Hamadani et al. (2022) nereportujeme, nakoľko pre porovnanie preferujeme použitie najnovších údajov zo štúdie LOTIS-2.

4.2.1. Základná charakteristika štúdií

Štúdia LOTIS-2 [32]

Štúdia LOTIS-2 bola multicentrická, nezaslepená, jednoramenná štúdia fázy 2 u dospelých pacientov s R/R DLBCL-NOS, PMBCL (angl. primary mediastinal large B cell lymphoma, primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm) a HGBL s prestavbou MYC a BCL2 a/alebo BCL6 podľa klasifikácie WHO 2016. Štúdia bola ukončená v 08/2022. Cieľom štúdie bolo preukázať účinnosť a bezpečnosť LONCA v monoterapii v populácii 145 dospelých s R/R DLBCL po ≥ 2 líniiach systémovej liečby. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola ORR hodnotená nezávislým hodnotiteľom. Primárne analýzy protinádorovej aktivity a bezpečnosti sa vykonali u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku LONCA, keď všetci odpovedajúci pacienti mali po počiatkovej zdokumentovanej odpovedi najmenej 6 mesiacov sledovania. Následnú liečbu dostalo 54 % pacientov. 12 pacientov (8 %) malo AutoSCT/AlloSCT. Následnou liečbou CAR T-bunkovou terapiou bolo liečených 16 pacientov (11 %). Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou ADC Therapeutics.

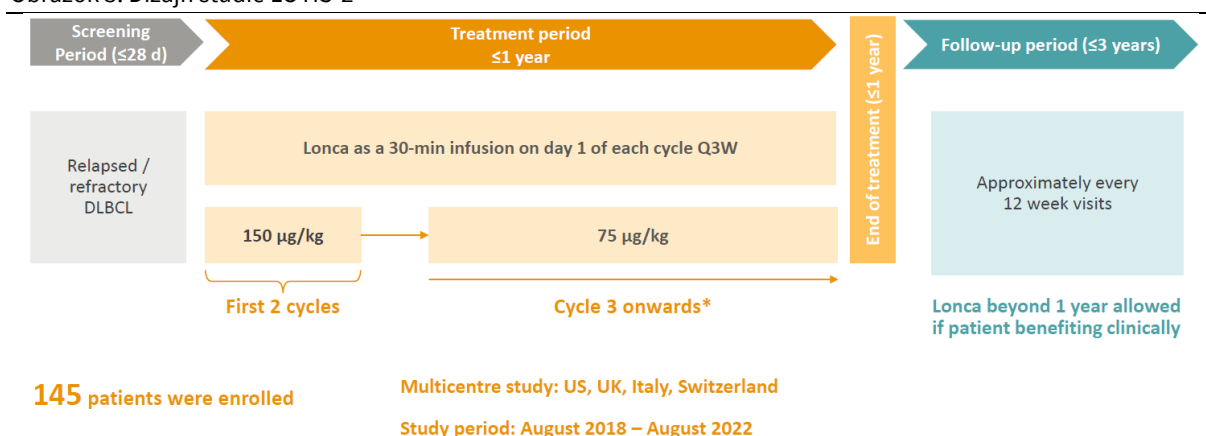
Štúdia pozostávala z troch fáz (Obrázok 3 znázorňuje dizajn štúdie):

Skriningová fáza (28 dní) – posúdenie vhodnosti pacientov pre zaradenie do štúdie. Z 184 pacientov bolo vyradených 39 pacientov, ktorí nespĺňali kritériá pre zaradenie.

Liečebná fáza (1 rok) – liečba LONCA každé 3 týždne. Pacienti dostávali LONCA intravenózne v dávke 150 µg/kg v prvý deň cyklu v dvoch 21-dňových cykloch, potom 75 µg/kg každý cyklus počas až 1 roka alebo do relapsu alebo progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity, smrti, závažnej odchýlky od protokolu, tehotenstva alebo rozhodnutia pacienta, skúšajúceho alebo sponzora.

Fáza sledovania (angl. follow-up) (3 roky) – sledovanie pacientov po liečbe LONCA každých 12 týždňov po dobu 3 rokov. Pacienti dostávali liečbu LONCA počas 1 roka liečebnej fázy alebo dlhšie (aj počas follow-up fázy), ak z nej mali klinický prínos. Publikované údaje neobsahujú informáciu o počte pacientov, ktorí liečbu užívali viac ako 1 rok. Liečba bola zastavená v prípade progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Obrázok 3: Dizajn štúdie LOTIS-2



Zdroj: [1]

MAIC [1]

MAIC je štatistická technika používaná na porovnanie výsledkov liečby v rôznych štúdiách prostredníctvom párovania základných charakteristík pacientov. Cieľom MAIC predloženého DR bolo porovnať účinnosť LONCA voči komparátoru v liečbe dospelých pacientov s R/R DLBCL v 3. a vyšších líniiach systémovej liečby.

Zahrnuté štúdie

Do porovnania bola zahrnutá štúdia LOTIS-2 s údajmi o pacientoch pri mediáne sledovania 7,8 mesiaca a spojené údaje o pacientoch z dvoch predĺžení štúdie CORAL, nakoľko do štúdie LOTIS-2 boli zaradení pacienti, ktorí v predchádzajúcej liečbe absolvovali AutoSCT/AlloSCT a aj pacienti, ktorí túto terapiu neabsolvovali.

Štúdia CORAL bola multicentrická, randomizovaná štúdia fázy 3, ktorá porovnávala u pacientov vo veku 18 – 65 rokov v 2. línii liečby účinnosť troch cyklov R-ICE alebo R-DHAP, po ktorých nasledovala myeloablatívna terapia s AutoSCT, s rituximabom ako udržiavacou liečbou alebo bez neho [35]. Predĺženia štúdie CORAL boli zamerané na účinnosť štandardných terapií v 3. línii liečby pacientov s R/R DLBCL v ukazovateľoch ORR a OS. Prvá časť predĺženia CORAL zahŕňala údaje pri mediáne sledovania 30,1 mesiaca o 203 pacientoch po dvoch predchádzajúcich líniiach systémovej liečby, ktorí nemohli podľa protokolu CORAL pokračovať v plánovanom AutoSCT [36]. Druhá časť predĺženia CORAL zahŕňala údaje pri mediáne sledovania 32,7 mesiaca o 75 pacientoch s relapsom po AutoSCT v 2. línii [37]. V spojenej populácii pacientov z oboch predĺžení štúdie CORAL podstúpilo v následnej liečbe 29 % Auto/AlloSCT [36, 37].

Metóda

Analýza vyvažuje charakteristiky pacientov zo štúdie LOTIS-2 na populáciu pacientov zo štúdie CORAL. Najstarší pacient zaradený do štúdií CORAL mal 67,7 rokov. Na dosiahnutie vyrovnanosti charakteristík pacientov boli preto zo štúdie LOTIS-2 vylúčení všetci pacienti vo veku nad 67,7 rokov (65 pacientov zo 145), do MAIC analýzy vstúpila podskupina 80 pacientov zo štúdie LOTIS-2.

U pacientov na liečbe LONCA (štúdia LOTIS-2) boli vyvážené 3 premenné – mužské pohlavie (%), predchádzajúca AutoSCT (%) a prognostické skóre podľa IPI (<3 vs ≥3). Efektívna veľkosť vzorky (angl. effective sample size, ESS), t. j. veľkosť vzniknutej populácie pri adjustácii pomocou MAIC bola na úrovni 78.

Aby sa zohľadnila skutočnosť, že váhy sú odhadované, nie fixné a známe, štandardné chyby pre odhady MAIC sa vypočítali pomocou bootstrap estimátora, ktorý môže pomôcť kvantifikovať neistotu vo vzorkovaní (angl. sampling) v odhadoch.

Pre odhad ORR bol aplikovaný zovšeobecnený lineárny model (angl. generalised linear model, GLM) a sendvičový odhad (angl. sandwich estimator). GLM je štatistická metóda, ktorá rozširuje klasický lineárny model, nakoľko umožňuje nie-normálne rozdelenia a nelineárne vzťahy. Sendvičový odhad je štatistická technika používaná na získanie presnejších odhadov neistoty v regresnej analýze úpravou pre nerovnomernú variabilitu údajov.

Ako bolo spomenuté vyššie, v štúdiu LOTIS-2 11 % pacientov absolvovalo v následnej liečbe CAR-T terapiu, pričom v predĺžení štúdie CORAL nebola CAR-T liečba podaná. DR preto dodatočne upravil výsledky MAIC v ukazovateli OS dvojstupňovou metódou (angl. two-stage method), aby odstránil vplyv CAR-T v následnej liečbe na výsledky.

Tabuľka 6: MAIC analýza – Vyváženie východiskových charakteristík pacientov liečených LONCA vs CHT ± IT

Liečba (štúdia)	N/ ESS	Mužské pohlavie (%)	Predchádzajúca AutoSCT (%)	IPI ≥3 (%)
LONCA (LOTIS-2)	80,0	66,2	21,2	38,8
LONCA vyvážená (LOTIS-2)	78,1	63,0	27,0	39,0
CHT ± IT (CORAL)	266,0	63,0	27,0	39,0

Zdroj: [1]

4.2.2. Hodnotený ukazovateľ [1]

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov, ktoré bolo v štúdiu LOTIS-2 definované ako čas medzi začiatkom liečby a smrťou z akejkoľvek príčiny. V zahrnutej štúdiu CORAL (súčasťou MAIC DR) bola definícia OS odlišná. V CORAL bolo OS definované ako čas od dátumu zlyhania indukčnej liečby u pacienta až po smrť alebo čas do relapsu po AutoSCT (u pacientov, ktorí mali AutoSCT ako poslednú liečbu).

Morbidita

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je definované v štúdiu LOTIS-2 ako čas medzi začiatkom liečby a prvou rádiologickou dokumentáciou recidívy, progresie alebo smrti hodnotenou nezávislým skúšajúcim. V zahrnutej štúdiu CORAL (súčasťou MAIC DR) nebol ukazovateľ PFS sledovaný.

ORR (z angl. overall response rate) je podľa definície v LOTIS-2 podiel pacientov, ktorí dosiahli buď kompletnú odpoveď (angl. complete response, CR), alebo čiastočnú odpoveď (angl. partial response, PR) ako najlepšiu celkovú odpoveď (angl. best overall response, BOR), hodnotenú nezávislým skúšajúcim s použitím klasifikačných kritérií Lugano 2014 [38] pred začatím následnej protirakovinovej liečby. V MAIC zahrnutej štúdiu CORAL bola definícia ORR odlišná. V CORAL bolo ORR definované ako podiel pacientov, ktorí dosiahli buď CR, alebo PR podľa kritérií odpovede IWG (angl. International Working Group, Medzinárodná pracovná skupina) z roku 1999 [39].

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Zo štúdie LOTIS-2 sú dostupné výsledky iba pre ukazovateľ EQ VAS.

FACT-Lym (z angl. The Functional Assessment of Cancer Treatment-Lymphoma – Funkčné hodnotenie liečby rakoviny - lymfóm) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník sa skladá z FACT-General (FACT-G) – 27-položkovej kompilácie všeobecných otázok hodnotených na 5-bodovej škále a podškály FACT-Lym špecifickej pre lymfóm (FACT-Lym LYMS), ktorá obsahuje ďalších 15 položiek, ktoré hodnotia obavy pacienta súvisiace s lymfómom. Položky FACT-G sú rozdelené do štyroch primárnych domén kvality života: fyzická pohoda, funkčná pohoda, emocionálna pohoda a sociálna/rodinná

pohoda. FACT-Lym LYMS pozostáva z bežného lymfómového ochorenia a/alebo symptómov súvisiacich s liečbou (napr. bolesť, horúčka, opuch, nočné potenie, nespavosť, svrbenie, strata hmotnosti, únava a strata chuti do jedla).

MAIC neporovnával výsledky kvality života.

4.2.3. Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie LOTIS-2 boli zaradení pacienti s vekom 18 rokov a viac s patologickou diagnózou DLBCL, podľa definovanej klasifikácie WHO z roku 2016, ktorá zahŕňala DLBCL-NOS, PMBCL a HGBL s preskupeniami MYC a BCL2 a/alebo BCL6. Boli zaradení pacienti s R/R ochorením po dvoch alebo viacerých systémových liečebných režimoch s viacerými liečivami. Medzi inklúzne kritériá patrili výkonnostný stav ECOG 0-2. Zaradení mohli byť iba pacienti s primeranou funkciou orgánov. Zaradené boli iba ženy bez tehotenstva 7 dní pred začiatkom skúšania.

Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí mali známu anamnézu precitlivenosti na protilátku CD19 alebo pozitívnu ľudskú adenosín-deaminázu (ADA) v sére, pacienti s patologickou diagnózou Burkittovho lymfómu, s aktívnou druhou primárnou malignitou (iná ako nemelanómová rakovina kože), s nemetastatickou rakovinou prostaty, s in situ rakovinou krčka maternice, s duktálnym alebo lobulárnym karcinómom in situ prsníka alebo inou malignitou, podľa dohody lekárskeho dohľadu sponzora a skúšajúceho. Do štúdie neboli zaradení pacienti s AutoSCT do 30 dní pred začiatkom skúšania lieku alebo AlloSCT do 60 dní pred začiatkom skúšania lieku.

Do MAIC sa zaradili štúdie s dospelými pacientami s R/R DLBCL alebo HGBL, ktorí mali 2 alebo viac línií liečby. Do MAIC neboli zaradené štúdie so zmiešanými populáciami obsahujúce < 80 % relevantnej populácie, v ktorých výsledky neboli rozdelené podľa relevantných podskupín.

Opis populácie zo štúdií

V štúdii LOTIS-2 bol medián veku pacientov 66 rokov, vo veku menej ako 65 rokov bolo 45 %, vo veku 65 – 75 rokov bolo 41 % pacientov a 14 % pacientov bolo vo veku $\geq$ 75 rokov. Zastúpenie mužov bolo 59 %. Pacientov s DLBCL-NOS bolo 88 %, pacientov s HGBL bolo 8 % a pacientov s PMBCL bolo 5 %. 10 % pacientov malo diagnostikované ochorenie DHL alebo THL ešte pred WHO klasifikáciou HGBL s prestavbami MYC a BCL2 alebo/a BCL6 z roku 2016. Bulky ochorenie (maximálny priemer LU > 10 cm) malo 6 % pacientov. Pacientov v štádiách I-II bolo 23 %, zatiaľ čo pacientov v štádiách III-IV bolo 77 %. Medián počtu predošlých systémových terapií bol 3, pričom 43 % pacientov malo 2 predošlé liečby, 24 % pacientov malo 3 predošlé liečby a viac ako 3 línie liečby malo 32 % pacientov. Väčšina pacientov mala po 1. línii liečby relaps (68 %), zvyšní pacienti boli po 1. línii refraktérni. Po poslednej podanej liečbe nemala väčšina pacientov odpoveď na liečbu (58 %). Pacientov s relapsom do 6 mesiacoch od začatia 1. línie liečby bolo 61 %. Pacientov s predšlou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (angl. haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) bolo 16 %, z toho väčšina podstúpila AutoSCT (14 %). Pacientov, ktorí mali v predšlej liečbe CAR-T-bunkovú terapiu, bolo 9 %.

Do MAIC analýzy boli zahrnutí iba pacienti s vekom pod 67,7 rokov, ako bolo opísané v časti 4.2.1 MAIC Metóda. Základné charakteristiky podskupiny pacientov zo štúdie LOTIS-2, ktorá bola použitá v porovnaní (80 pacientov), nie sú v MAIC porovnaní reportované (s výnimkou charakteristík, ktoré boli následne vyvážené). V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme od DR požadovali doplnenie charakteristík pacientov vstupujúcich do porovnania. DR dodal prehľad vybraných charakteristík, časť z nich je reportovaná v tabuľke vyššie (Tabuľka 6). Zvyšné charakteristiky podskupiny pacientov vstupujúcich do MAIC sa čiastočne líšia od celkovej populácie LOTIS-2. Vzhľadom na pokročilý čas procesu hodnotenia sme ich však do hodnotenia nestihli zapracovať a nevstupujú ani do hodnotenia validity.

V tabuľke nižšie (Tabuľka 7) sú reportované pôvodné charakteristiky pacientov zo štúdie LOTIS-2 pred úpravou populácie z hľadiska veku. Nižšie porovnáваме celú populáciu pacientov z LOTIS-2 s pacientmi z predĺžených štúdií CORAL.

Pre účely MAIC porovnania účinnosti DR spojil údaje z dvoch predĺžených štúdií CORAL. Východiskové charakteristiky pacientov z oboch predĺžených štúdií CORAL sa vážene spriemerovali, pričom váhou bol počet pacientov v štúdii.

V predĺženiach CORAL sa v 3. línii liečby pacientom podávali rôzne chemo(imuno)terapeutické režimy (Tabuľka 8), 29 % pacientov okrem toho podstúpilo v 3. línii aj Auto/AlloSCT. Údaje o liečbe pri 13 % pacientov chýbali. Analýza bola vykonaná na populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT).

V štúdiu LOTIS-2 43 % pacientov absolvovalo 2 línie liečby, väčšina však absolvovala viac ako 3 línie liečby (57 %). V porovnaní s LOTIS-2, štúdia CORAL sa pozerala iba na pacientov v 3. línii liečby. V CORAL boli pacientom v 2. línii, ktorí neboli vhodný na AutoSCT, podané režimy R-DHAP a R-ICE. U polovice pacientov, ktorí absolvovali AutoSCT v 2. línii, bol podaný rituximab ako udržiavacia liečba. Štúdia LOTIS-2 nereportuje konkrétne liečby užívané v 2. línii. V LOTIS-2 malo 9 % pacientov CAR-T-bunkovú terapiu v predchádzajúcej liečbe, zatiaľ čo v štúdiu CORAL nebola CAR-T terapia používaná.

Ďalšie dostupné charakteristiky na porovnanie pacientov sú dostupné v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Pacienti v štúdiách mali rôzne charakteristiky ako podiel pacientov s DHL/THL (10 % vs. 1,1 %), pacientov s rôznym IPI skóre ≥ 2 (■ % vs. 39 %) a podiel pacientov s predošlou AutoSCT (14 % vs. 27 %). Podiel mužov bol podobný (59 % vs. 63 %).

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v MAIC

Štúdia	Medián veku	Podiel mužov	IPI skóre < 2	IPI skóre ≥ 2	Predošlá AutoSCT
LOTIS-2 (n=145)	66 (23 – 94)	59 %	■ %	■ %	14 %
CORAL predĺženie (n=278)	55 – 56 (19,0 – 67,7)	63 %	61 %	39 %	27 %

Zdroj: [1]

Tabuľka 8: Režimy podávané v 3. línii pacientom v predĺženiach štúdie CORAL

Režim podaný v 3. línii	Počet pacientov	Podiel z celej vzorky (n=278)
ICE-podobný	44	15,8%
DHAP-podobný	48	17,3%
Režimy obsahujúce gemcitabín*	44	15,8%
Dexa-BEAM	15	5,4%
CHOP-podobný	24	8,6%
Rôzne (angl. miscellaneous)**	66	23,7%
Neznáme	37	13,3%

* Gemcitabín sa väčšinou kombinoval s vinorelbínom, oxaliplatinou, dakarbazínom alebo cyklofosfamidom;

**heterogénna skupina rôznych druhov liečby (vrátane lenalidomidu, vinkristínu, bleomycínu, fludarabínu, bendamustínu v monoterapii alebo v rôznych kombináciách)

Zdroj: [36, 37]

4.2.4. Čas analýzy dát

Štúdia LOTIS-2 bola ukončená v 08/2022. Primárne ukazovatele ORR a bezpečnosť boli analyzované v primárnej analýze dát s mediánom sledovania pacientov 7,3 mesiaca (dátum ukončenia zberu: 6. apríl 2020) [32]. Sekundárne ukazovatele PFS a OS boli analyzované vo finálnej analýze (FA) s mediánom sledovania 7,8 mesiaca (dátum ukončenia zberu: 15. september 2022) [33]. Výsledky podskupiny pacientov s HGBL boli analyzované v analýze od Alderuccio et al. (2022) pri mediáne sledovania 5,8 mesiaca (dátum ukončenia zberu: 1. marec 2021) [40]. Analýza kvality života bola vykonaná s mediánom sledovania pacientov 7,3 mesiaca (dátum ukončenia zberu: 6. apríl 2020) [41].

V MAIC boli zo štúdie LOTIS-2 použité výsledky z FA pri 7,8-mesačnom mediáne sledovania a zo štúdie CORAL pri mediáne sledovania 30,1 – 32,7 mesiaca.

4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1. Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [1, 32, 33, 40]

Podrobnosti o výsledkoch daných dátových analýz v liečenej populácii pacientov (angl. as-treated, AT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Pri mediáne dĺžky sledovania 7,8 mesiaca bol medián OS u pacientov s LONCA 9,5 mesiaca (95 % CI 6,7 – 11,5). Miera OS na základe poslednej analýzy predstavovala v populácii AT po prvom roku od začiatku liečby 39,0 % a po druhom roku od začiatku liečby 29,5 % (Obrázok 4).

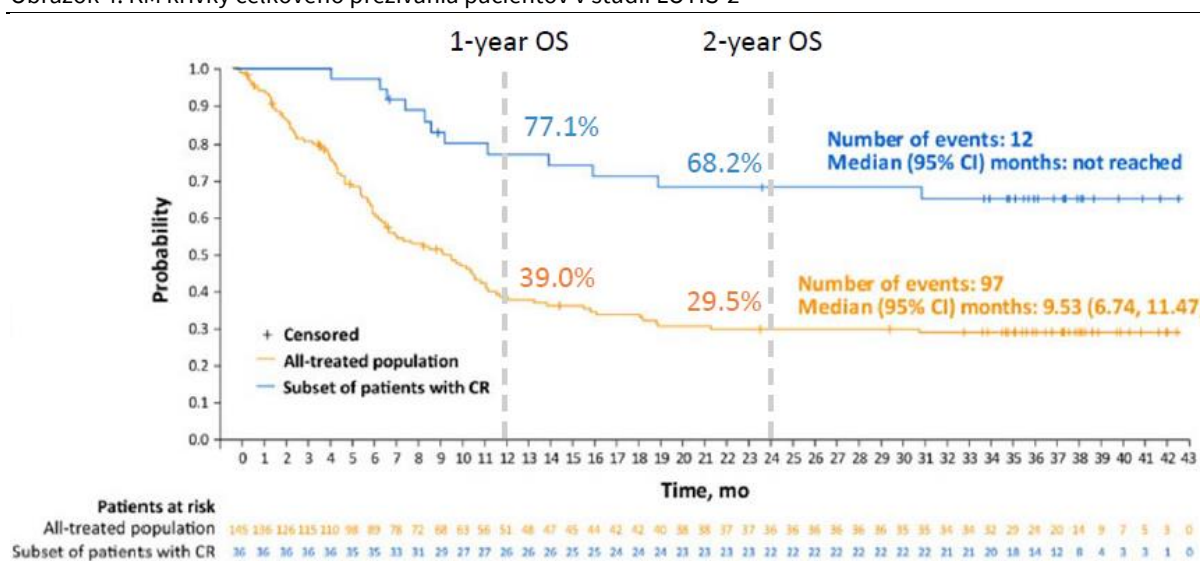
V exploratívnej analýze podskupiny pacientov s HGBL bol pri mediáne dĺžky sledovania 5,8 mesiaca medián OS 9,2 mesiaca (95 % CI 1,8 – NR¹¹).

Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie LOTIS-2 v ukazovateli mortalita v AT populácii pacientov – medián OS a počet udalostí.

	LONCA (n = 145)	
Čas analýzy v mesiacoch (rozsah)	7,3 (0,3 – 20,2)	7,8 (0,3 – 42,6)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	9,9 (6,7 – 11,5)	9,5 (6,7 – 11,5)
Počet udalostí (%)	77 (53,1)	97 (66,9)

Zdroj: [32, 33]

Obrázok 4: KM krivky celkového prežívania pacientov v štúdii LOTIS-2



Zdroj: [1]

Podrobnosti o výsledkoch OS z MAIC DR podľa liečby a použitej metódy sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). V analýze MAIC pacienti liečení LONCA mali dlhšie OS v porovnaní pacientmi, ktorí boli liečení CHT ± IT s pomerom rizík (angl. hazard ratio, HR) 0,66 (95 % CI 0,50 – 0,85), rozdiely medzi ramenami boli štatisticky významné. Medián OS u pacientov s LONCA bol 10,1 mesiaca (95 % CI 6,34 – 13,64), pričom medián OS u pacientov s CHT ± IT bol 5,9 mesiaca (95 % CI 4,80 – 7,14).

¹¹ NR – z angl. not reached, nedosiahnutý

Tabuľka 10: Výsledky MAIC LONCA vs. CHT ± IT v ukazovateli mortalita – medián OS, HR OS a počet udalostí.

Liečba, metóda (štúdia)	N/ ESS*	Počet udalostí	Medián OS, mesiace (95% CI)	LONCA vs. CHT ± IT HR (95% CI)
CHT ± IT, neupravené (CORAL)	266,0	201	5,85 (4,80 – 7,14)	-
LONCA, neupravené (LOTIS-2)	80,0	54	10,12 (6,14 – 12,09)	0,68 (0,50, 0,92)
LONCA, MAIC vážené (LOTIS-2)	78,1	52	10,12 (6,34 – 13,63)	Standard: 0,66 (0,49, 0,88) Bootstrap: 0,66 (0,50, 0,85)

* N, veľkosť vzorky; ESS, efektívna veľkosť vzorky

Zdroj: [1]

DR upravil výsledky MAIC v ukazovateli OS dvojstupňovou metódou, aby výsledky neboli ovplyvnené možným následným podaním CAR-T bunkovej liečby. OS HR CHT ± IT voči LONCA = 1,52 (1/0,66) z MAIC porovnania sa znížilo po úprave na OS HR = 1,43 (95 % CI 1,06 – 1,93). Pre získanie porovnania LONCA voči CHT ± IT sme vypočítali prevrátenú hodnotu OS HR CHT ± IT voči LONCA (=1/1,43). LONCA tak dosahuje po aplikácii dvojstupňovej metódy OS HR = 0,70 namiesto pôvodného OS HR 0,66. Medián OS po úprave DR v predloženom farmako-ekonomickom rozbere (FER) nereportuje.

4.3.2. Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [1, 32, 33, 40]

Podrobnosti o výsledkoch v AT populácii pacientov sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Pri mediáne dĺžky sledovania 7,8 mesiaca bol medián PFS u pacientov, ktorí mali liečbu LONCA 4,9 mesiaca (95 % CI 2,9 – 8,3). Miera PFS na základe poslednej analýzy predstavovala po prvom roku od začiatku liečby 33,5 % a po druhom roku od začiatku liečby 25,9 %.

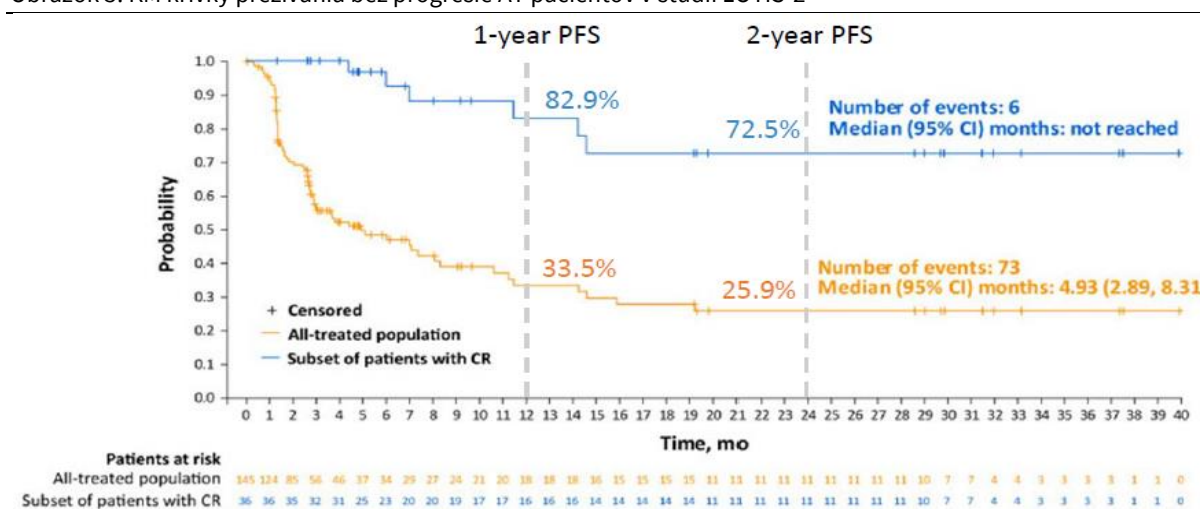
V exploratívnej analýze podskupiny pacientov s HGBL bol pri mediáne dĺžky sledovania 5,8 mesiaca medián PFS 3,7 mesiaca (95 % CI 1,3 – NR).

Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie LOTIS-2 v ukazovateli morbidita v AT populácii pacientov – medián PFS a počet udalostí

	LONCA (n = 145)	
Čas analýzy v mesiacoch (rozsah)	7,3 (0,3 – 20,2)	7,8 (0,3 – 42,6)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	4,9 (2,9 – 8,3)	4,9 (2,9 – 8,3)
Počet udalostí (%)	67 (46,2)	73 (50,3)

Zdroj: [32, 33]

Obrázok 5: KM krivky prežívania bez progresie AT pacientov v štúdiu LOTIS-2



Zdroj: [1]

MAIC DR neobsahovalo porovnanie výsledkov PFS voči komparátoru, nakoľko v predĺžení štúdie CORAL neboli výsledky pre tento ukazovateľ dostupné.

Celková miera odpovede (ORR) [1, 32, 33, 40]

Podrobnosti o výsledkoch v AT populácii pacientov sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Pri mediáne dĺžky sledovania 7,8 mesiaca u pacientov, ktorí mali liečbu LONCA, bola ORR 48,3 % (95 % CI 39,9 – 56,7), pričom CR dosiahlo 24,1 % pacientov. ORR nad 40 % bolo určené ako klinicky významný prínos terapie. Medián času do prvej odpovede bol 41 dní (IQR¹² 38,0 – 44,0).

Tabuľka 12: Výsledky klinickej štúdie LOTIS-2 v ukazovateli morbidita v AT populácii pacientov – ORR a počet udalostí.

	LONCA (n = 145)	
Čas analýzy v mesiacoch (rozsah)	7,3 (0,3 – 20,2)	7,8 (0,3 – 42,6)
ORR (95 % CI)	48,3 % (39,9 – 56,7)	48,3 % (39,9 – 56,7)
Počet udalostí (%)	70 (48,3)	70 (48,3)

Zdroj: [32, 33]

V exploratívnej analýze podskupiny pacientov s HGBL pri mediáne dĺžky sledovania 5,8 mesiaca bola ORR 33,3%, pričom všetci pacienti, ktorí na liečbu odpovedali (n=5), dosiahli kompletnú remisiu. Medián času do prvej kompletnej odpovede bol 43 dní (IQR 38 – 148).

Podrobnosti o výsledkoch ORR z MAIC DR podľa použitej metódy sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). V analýze MAIC pacienti liečení LONCA mali vyššiu mieru ORR v porovnaní s CHT ± IT (51,5 % vs. 39,6 % v uvedenom poradí). Pomer šancí (angl. Odds ratio, OR) bol 1,53 (95% CI, 0,92 – 2,53, resp. 0,91 – 2,54) bez ohľadu na použitú metódu, namerané rozdiely neboli štatisticky významné.

Tabuľka 13: Výsledky MAIC LONCA vs. CHT ± IT v ukazovateli mortalita – ORR a Odds ratio.

Metóda	LONCA ORR n/N (%)	CHT ± IT ORR n/N (%)	LONCA vs. CHT ± IT Odds ratio (95% CI)
Naivné porovnanie (neupravené)	41/80 (51,3)	110/278 (39,6)	1,51 (0,91 – 2,50)
Vážený GLM model	40,7/79,1 (51,5)		1,53 (0,92 – 2,53)
Vážený sendvičový odhad			1,53 (0,91 – 2,54)

Zdroj: [1]

4.3.3. Kvalita života (D0012, D0013) [41]

Do analýzy kvality života boli zahrnutí pacienti v štúdiu LOTIS-2, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby LONCA a vyplnili dotazník EQ-5D a/alebo FACT-Lym. Pri dotazníku EQ-5D to bolo 97 % pacientov a pri dotazníku FACT-Lym to bolo 94 % pacientov. Adherencia vyplňania dotazníkov sa znižovala (Tabuľka 14), v neskorších cykloch vyplňali dotazníky najmä pacienti, ktorí reagovali na liečbu (Obrázok 6). Podľa štatistického plánu mal byť zber dát zastavený, keď bolo liečených menej ako 5 pacientov, čo nastalo po cykle 13.

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D-DL

Na začiatku liečby mali pacienti priemerné skóre EQ VAS 71,4 so štandardnou odchýlkou 19,1. Za minimálny významný rozdiel (angl. minimally important difference, MID) v kvalite života sa považovala zmena v EQ VAS o 7 bodov. Priemerná zmena skóre bola nad 0 od cyklu 3 a dosiahla MID 7 bodov v cykle 8.

¹² IQR – z angl. interquartile range, medzikvartilové rozpätie

Zlepšenie EQ VAS bolo spojené s klinickou odpoveďou (Obrázok 6). Medzi pacientmi s odpoveďou na liečbu a pacientmi, ktorí nereagovali na liečbu, nebol zjavný rozdiel vo východiskovom skóre. Veľkosť vzorky sa ďalšími cyklami značne zmenšila. Zvyšní pacienti po cykle 9 mali vyššiu priemernú zmenu od základného skóre v EQ VAS, išlo najmä o pacientov s odpoveďou na liečbu. Medzi pacientmi, ktorí na liečbu nereagovali, bola kvalita života bez signifikantného zhoršenia.

Pre znižujúci sa počet odpovedí každým cyklom bolo celkové skóre EQ VAS upravené so zohľadnením veľkosti vzorky. Upravené skóre EQ VAS zlepšenia celkového zdravotného stavu tak bolo 0,65 na cyklus (95 % CI 0,26 – 1,04, $p = 0,001$). Priemerná zmena oproti východiskovému skóre (po cyklus 9) bola 5,00, (95 % CI 1,75 – 8,25, $p = 0,003$), rozdiel bol štatisticky signifikantný, ale klinicky nevýznamný, keďže nedosiahol MID. Po zohľadnení nižšieho počtu odpovedí v neskorších cykloch tak v priemere nebol pozorovaný klinicky relevantný rozdiel v kvalite života pacientov pred a počas užívania LONCA.

Kvalita života podľa dotazníka FACT-Lym

Celkové skóre FACT-Lym zostalo počas liečby stabilné. Za MID pri celkovej kvalite života bola považovaná zmena o 7 bodov. Priemerná celková zmena oproti východiskovému skóre (po cyklus 9) bola -0,91 (95 % CI -4,57 – 2,76; $p = 0,6265$), rozdiel nebol štatisticky významný.

Viac pacientov hlásilo zlepšenie bolesti, hrčiek/opuchov a chudnutia pri väčšine návštev v porovnaní s východiskovou hodnotou (Obrázok 7). Viac ako 60 % pacientov uviedlo, že ich „vôbec“ alebo „trochu“ obťažujú vedľajšie účinky liečby. Nálezy u starších pacientov boli podobné ako u celej populácie.

Predložený MAIC neobsahoval porovnanie výsledkov kvality života voči komparátoru.

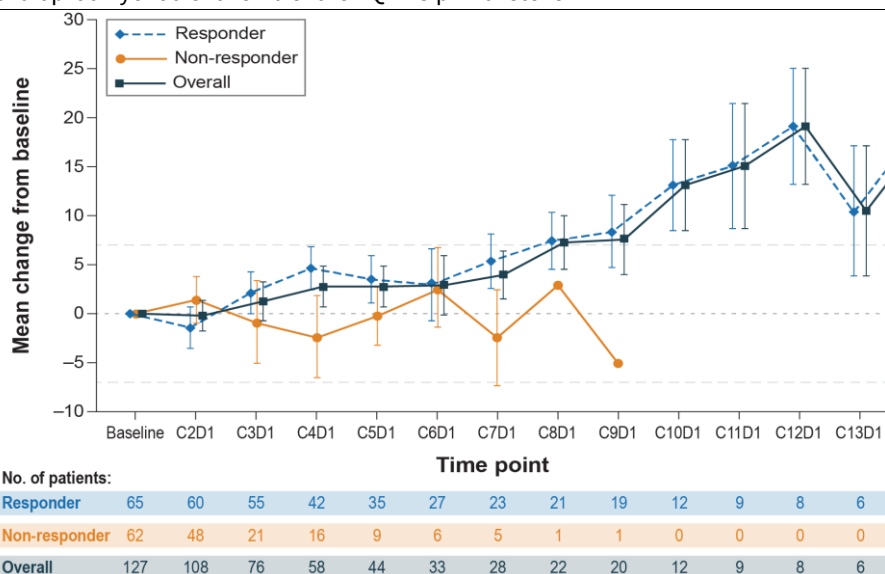
Tabuľka 14: Počet pacientov, ktorí vyplnil dotazník pri jednotlivých návštevách (adherencia)

Návšteva	EQ-5D*	FACT-Lym*
Východisková hodnota	141/145 (97,2)	136/145 (93,8)
Cyklus 2, Deň 1	115/120 (95,8)	112/120 (93,3)
Cyklus 3, Deň 1	81/87 (93,1)	78/87 (89,7)
Cyklus 4, Deň 1	63/68 (92,6)	61/68 (89,7)
Cyklus 5, Deň 1	46/49 (93,9)	43/49 (87,8)
Cyklus 6, Deň 1	34/36 (94,4)	34/36 (94,4)
Cyklus 7, Deň 1	29/29 (100,0)	28/29 (96,6)
Cyklus 8, Deň 1	23/25 (92,0)	22/25 (88,0)
Cyklus 9, Deň 1	20/20 (100,0)	20/20 (100,0)
Cyklus 10, Deň 1	12/14 (85,7)	12/14 (85,7)
Cyklus 11, Deň 1	9/11 (81,8)	9/11 (81,8)
Cyklus 12, Deň 1	8/11 (72,7)	8/11 (72,7)
Cyklus 13, Deň 1	6/7 (85,7)	6/7 (85,7)

*Menovateľom je počet pacientov ošetrovaných pri návšteve.

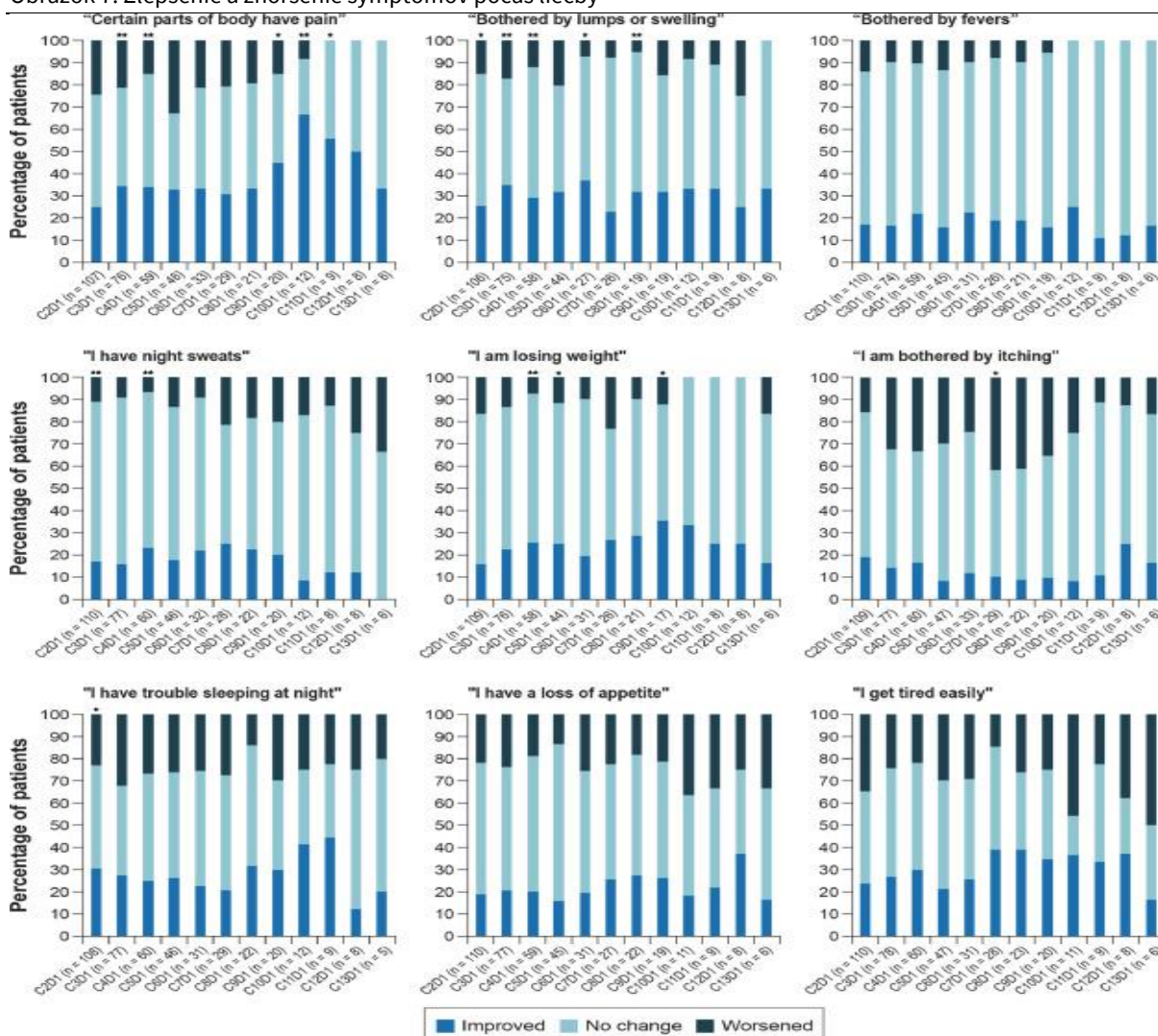
Zdroj: [41]

Obrázok 6: Zmena oproti východiskovému skóre EQ VAS pri návšteve



Zdroj: [41]

Obrázok 7: Zlepšenie a zhoršenie symptómov počas liečby



kde „Improvement“ je zlepšenie, „No change“ je bez zmeny a „Worsened“ je zhoršenie symptómov. Zlepšenia a zhoršenia s významným štatistickým rozdielom sú označené * $0,05 < p < 0,10$; ** $p < 0,05$.

Zdroj: [41]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť LONCA bola hodnotená na základe klinickej štúdie LOTIS-2, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (n=145).

Predložené MAIC neobsahovalo porovnanie bezpečnosti LONCA voči komparátoru.

Hodnotené ukazovatele [32]

Percentuálny podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami vyskytujúcimi sa počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs), s TEAEs stupňa ≥ 3 , so závažnými nežiaducimi udalosťami (z angl. Serious Adverse Events, SAEs), a nežiaducimi udalosťami vyhodnotenými skúšajúcim ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment related adverse events, TRAEs) a s TEAEs vedúcimi k prerušeniu liečby.

SAE je definovaná ako akákoľvek nežiaduca udalosť (adverse event, AE), ktorá: má za následok smrť, je život ohrozujúca, vyžaduje hospitalizáciu v nemocnici alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie (hospitalizácia pre elektívne výkony alebo dodržiavanie protokolu sa nepovažuje za SAE), vedie k pretrvávajúcej alebo významnej invalidite/nespôsobilosti, vrodená anomália/vrodená chyba, dôležité zdravotné udalosti, ktoré nespĺňajú predchádzajúce kritériá, ale ktoré sú založené na príslušnom lekárskom úsudku, môžu ohroziť pacienta alebo môžu vyžadovať lekárske alebo chirurgické zákroky na zabránenie niektorému z vyššie uvedených dôsledkov.

TEAEs boli definované ako akékoľvek AE, ktoré začali alebo sa zhoršili po začatí podávania liečiva počas obdobia do 30 dní po poslednej dávke liečiva alebo začiatku novej protirakovinovej terapie, podľa toho, čo nastane skôr. Závažnosť bola odstupňovaná na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického inštitútu Spojených štátov amerických (z angl. National Cancer Institute, NCI), verzia 4.0.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Výsledky komparatívnej bezpečnosti nie sú dostupné.

Medián dĺžky liečby LONCA v štúdiu LOTIS-2 bol 45 dní (rozsah 22,0 – 113,0). Reportované AE v populácii liečených pacientov sú podľa typu na obrázku nižšie (Obrázok 8).

- SAE boli hlásené u 57 (39 %) zo 145 pacientov. TEAE s fatálnym koncom sa vyskytli u ôsmich (6 %) zo 145 pacientov, žiadne sa nepovažovali za súvisiace s LONCA.
- TEAE stupňa ≥ 3 boli hlásené u 92 (63,9 %) pacientov. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami 3. alebo vyššieho stupňa vyvolanými liečbou boli neutropénia (26 %), trombocytopénia (18 %) a zvýšená gama-glutamyltransferáza (17 %).
- Najčastejšími TEAE (pozorovanými u najmenej 15 % pacientov) boli únava (42,4 %), nevoľnosť (27,1 %), zvýšená gama-glutamyltransferáza (GGT) (26,4 %), anémia (25,7 %), periférny edém (25,0 %), dyspnoe (18,8 %), znížený počet neutrofilov, znížený počet krvných doštičiek a trombocytopénia (každý 18,1 %), vyrážka (17,4 %), bolesť brucha (16,0 %), neutropénia (16,0 %), a zápcha (15,3 %).

Obrázok 8: Sumár TEAE v štúdiu LOTIS-2 – počet (%)

	As-treated population (N=145)
TEAEs, n	1761
Any TEAE	143 (98.6)
Any Grade ≥ 3 TEAE	105 (72.4)
Any TEAE related to loncastuximab tesirine*	117 (80.7)
Any TEAE leading to loncastuximab tesirine dose delay or reduction	75 (51.7)
Any TEAE leading to loncastuximab tesirine discontinuation	34 (23.4)
Any serious TEAE	57 (39.3)
Any TEAE with fatal outcome	8 (5.5)
Any infusion-related reaction	7 (4.8)

Zdroj: [32]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [15]

Liek Zynlonta je pod dodatočným monitorovaním EMA pre identifikáciu nových informácií o bezpečnosti. Zynlonta sa musí podávať len pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádorovými ochoreniami. Liek sa musí pred podaním nariadiť použitím aseptickú techniku pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Liek sa podáva intravenózne, extravazácia bola spojená s podráždením, opuchom, bolesťou a/alebo poškodením tkaniva, ktoré môže byť závažné. Miesto infúzie sa má počas podávania lieku monitorovať z hľadiska možnej subkutánnej infiltrácie.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1. Validita klinických dát

Interná validita

Pri hodnotení internej validity štúdie LOTIS-2 a MAIC sme vychádzali z hodnotenia externej pracovnej skupiny (angl. External Assessment Group, EAG) pre anglický NICE.

Klinická štúdia LOTIS-2

Štúdia LOTIS-2 neobsahovala rameno s komparátorom, štúdia teda nereportuje komparatívne výsledky, čo považujeme za hlavnú limitáciu. EAG uvádza, že bez komparačnej skupiny nie je jasné, aký veľký prínos ponúka LONCA oproti zavedenému klinickému manažmentu [42, str. 375]. EAG vykonala hodnotenie rizika bias podľa Downs and Black kontrolného zoznamu [42, str. 477]. Viaceré domény týkajúce sa kvality nemohli byť hodnotené kvôli dizajnu štúdie. EAG konštatovala, že štúdia predstavovala slabý dôkaz na podporenie účinnosti LONCA [42, str. 395]. Do štúdie bol zaradený limitovaný počet pacientov (n=145). Nižší celkový počet pacientov v štúdiu vyplýva zo zriedkavého výskytu ochorenia (orphan ochorenie). Výsledky štúdie považujeme za dostatočne zrelé pre odhad dlhodobého prínosu vzhľadom na počet udalostí jednotlivých ukazovateľov. EAG poznamenáva, že výsledky klinickej účinnosti z LOTIS-2 boli hlásené v primeranom časovom rámci [42]. V štúdiách boli hodnotené relevantné ukazovatele, medián OS a PFS bol dosiahnutý. ORR bola hodnotená nezávislou komisiou, čo považujeme za preferovaný prístup.

V štúdiu LOTIS-2 bola analýza ukazovateľov vykonaná iba pre populáciu AT. Všetci pacienti zahrnutí do štúdie dostali liečbu, a preto by mala byť AT populácia pacientov zhodná s populáciou pacientov, ktorú bol úmysel liečiť (angl. intention-to-treat, ITT). Výber AT populácie pacientov pre analýzu preto nepovažujeme za zdroj neistoty.

MAIC porovnanie predložené DR

Výsledky predloženého MAIC porovnania považujeme za veľmi neisté. Porovnanie obsahuje viaceré limitácie, ktoré vyplývajú z rozdielného dizajnu porovnávaných štúdií, definície ukazovateľov a patientskych populácií.

Štúdie mali rozdielne definície v ukazovateľoch OS a ORR, ktoré boli kľúčové pre porovnanie. Ďalšou významnou limitáciou MAIC porovnania je fakt, že nebolo porovnané PFS pacientov na LONCA vs. CHT ± IT, nakoľko štúdia CORAL nereportovala výsledky pre PFS. Nepriamo porovnanie neobsahuje ani porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života, čo predstavuje jeho ďalšiu limitáciu.

Porovnanie pacientov bolo náročné vzhľadom na chýbajúce údaje o niektorých základných charakteristikách pacientov. Evidencia na podporu LONCA bola získaná z podskupiny pacientov štúdie LOTIS-2 s vekom do 67,7 rokov, do porovnania tak bolo zahrnutých iba 80 pacientov zo 145.

Rozdiely v inklúzných kritériách medzi LOTIS-2 a CORAL s ohľadom na hodnotenú indikáciu sú kľúčovými problémami, ktoré je potrebné zvážiť pri hodnotení MAIC porovnania. EAG považoval rôzne inklúzne kritériá medzi štúdiami ako kľúčový problém nepriameho porovnania [42, str. 396].

Identifikovali sme odlišnosti v kľúčových charakteristikách porovnávaných populácií pacientov v MAIC, ako sú línia liečby, terapie v predchádzajúcich liečbach a cytogenetika ochorenia:

- V štúdiu LOTIS-2 väčšina pacientov absolvovala viac ako 3 línie liečby (57 %), zatiaľ čo všetci pacienti v štúdiu CORAL absolvovali iba 2 línie liečby. Očakávame horšiu prognózu u pacientov s viacerými líniami terapie. V dôsledku toho môžu výsledky MAIC vykazovať skreslenie v prospech CHT ± IT, čo môže viesť k podhodnoteniu účinnosti LONCA.
- Štúdia CORAL bola uskutočnená pred rokom 2013, zatiaľ čo štúdia LOTIS-2 bola uskutočnená medzi rokmi 2018 – 2023, z čoho môže vyplývať rozdielne použitie liečob v predchádzajúcich a následných líniiach. V LOTIS-2 malo 9 % pacientov CAR T-bunkovú terapiu v predchádzajúcej liečbe a 11 % v následnej liečbe, zatiaľ čo pacientom v CORAL boli podávané iba CHT ± IT režimy, ak nepodstúpili AutoSCT. Žiadny pacient v CORAL neabsolvoval liečbu CAR-T. Pre odstránenie vplyvu CAR-T liečby v následnej línii DR upravil výsledky MAIC v ukazovateli OS dvojstupňovou metódou. Úprava bola akceptovaná EAG [42, str. 505]. V štúdiu CORAL takmer tretina pacientov po 3. línii liečby podstúpila AutoSCT, pričom v štúdiu LOTIS-2 išlo iba o 8 % pacientov. V štúdiu CORAL bol medián OS u pacientov, ktorí nakoniec absolvovali AutoSCT, 11,1 mesiaca v porovnaní s 3,3 mesiaca u tých, ktorí AutoSCT neabsolvovali [36]. Očakávame preto, že pacienti, ktorí absolvujú AutoSCT, môžu mať potenciálne lepšie výsledky OS ako pacienti, ktorí AutoSCT v následnej liečbe neabsolvujú. DR v predloženom FER tento potenciálny modifikátor účinnosti liečby neadresuje. Výsledky tak môžu byť skreslené v prospech CHT ± IT, čo môže viesť k podhodnoteniu účinnosti LONCA.
- Z pohľadu cytogenetiky ochorenia v porovnaní nebol zohľadnený typ lymfómu. V štúdiu LOTIS-2 bol vyšší podiel pacientov s DHL/THL o 8,9 percentuálnych bodov (p. b.) oproti CORAL. Vzhľadom na horšiu prognózu DHL/THL očakávame, že výsledky MAIC môžu vykazovať skreslenie v prospech CHT ± IT, čo môže viesť k podhodnoteniu účinnosti LONCA.

MAIC odlišnosti spomenuté vyššie nevyvažuje, nakoľko upravené boli len 3 charakteristiky: pohlavie, predchádzajúca AutoSCT a IPI skóre. Nevyvážením vyššie spomenutých charakteristík pacientov zvyšuje riziko nespoľahlivosti a nepresnosti a vnáša do porovnania neistotu, pretože sa porovnávajú rôzne skupiny pacientov. Výsledky MAIC môžu byť pre rôzne charakteristiky pacientov v porovnávaných štúdiách skreslené, čo potenciálne vedie k podhodnoteniu účinnosti LONCA. MAIC tiež neberie do úvahy rozdiely medzi štúdiami, ktoré neboli pozorované.

Podľa EAG MAIC analýza ponúka iba malé zlepšenie oproti naivnému porovnaniu, čo sa týka adresovania rozdielov medzi populáciami pacientov kvôli chýbajúcim informáciám zo zahrnutých štúdií a limitovaného počtu pacientov v štúdiách. Odhadovanú veľkosť účinku z MAIC porovnania podľa EAG preto nie je možné pripísať výlučne liečbe, ktorú pacient dostal [39, str. 369]. Podľa EAG MAIC vyvažovanie malo iba minimálny dopad na veľkosť odhadovaného účinku oproti naivnému porovnaniu [42, str. 413; 21, str. 10], dôkazy o komparatívnej účinnosti z MAIC porovnania sú slabé. Podľa komisie NICE porovnateľné výsledky MAIC vs. naivného porovnania len podporujú neistotu výsledkov MAIC [21, str. 10]. EAG po zopakovaní použitej metódy v MAIC dostala OS HR = 0,58, na základe čoho konštatovala, že použitý postup nedáva vždy presné hodnoty HR [42, str. 413]. Komisia NICE vo finálnom hodnotení dospela k záveru, že výsledky analýz MAIC sú veľmi neisté [21].

Externá validita

Klinická štúdia LOTIS-2

Externú validitu považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Populácia pacientov v štúdii zahŕňala aj skupinu pacientov s R/R HGBL (8% z celkovej populácie v štúdii), ktorá je súčasťou hodnotenej indikácie. Pacienti s HGBL boli zastúpení v nízkej miere, čo však zodpovedá zriedkavému výskytu HGBL oproti iným NHL.

Nedostatkom je obmedzenie populácie pacientov v štúdii na základe inklúzných kritérií – zaradení mohli byť výlučne pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0-2 a HGBL s prestavbami MYC, BCL2 a/alebo BCL6. V dôsledku exklúzných kritérií existuje riziko, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu horšieho zdravotného stavu a/alebo z dôvodu ochorenia HGBL-NOS/HGBL-11q horšiu prognózu alebo odlišný efekt liečby, ako boli pozorované v štúdii. Dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečby LONCA z klinických skúšaní nie sú dostupné pre podskupinu pacientov s iným výkonnostným stavom a pre pacientov s HGBL-NOS, keďže títo pacienti nemohli byť do štúdie zaradení.

Potencionálnym rizikom je podiel pacientov, ktorí v štúdii mali v predchádzajúcej (9 %) alebo následnej (11 %) línii CAR-T liečbu, pretože v klinickej praxi môže byť tento podiel odlišný.

Podľa požadovaného IO majú byť na liečbu LONCA indikovaní pacienti nevhodní na CAR-T liečbu. Takéto obmedzenie nebolo súčasťou inklúzných kritérií v štúdii LOTIS-2. Ak pacienti nie sú vhodní na liečbu CAR-T z klinických dôvodov, predpokladáme, že ide o pacientov v horšom zdravotnom stave v porovnaní s pacientami vhodnými na liečbu CAR-T. Preto očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená LONCA v horšom zdravotnom stave než populácia zo štúdie LOTIS-2. Z tohto dôvodu existuje riziko, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať horšiu prognózu alebo nižší efekt liečby, ako boli pozorované v štúdii.

MAIC analýza predložená DR

MAIC analýza vyvažuje pacientov zo štúdie LOTIS-2 na populáciu pacientov zo štúdie CORAL. Externú validitu MAIC považujeme za nízku, populácia pacientov v štúdii CORAL úplne nezodpovedá populácii v hodnotenej indikácii.

V praxi očakávame, že budú liečení aj starší pacienti ako pacienti v MAIC. Maximálny vek pacientov v štúdii CORAL bol 67,7 rokov, pričom medián veku bol 55 – 56 rokov. DLBCL sa najčastejšie vyskytuje v populácii pacientov vo veku 65 – 74 rokov, s mediánom veku pri diagnóze ochorenia 66 rokov. Očakávame, že medián veku pacientov v 3.+ línii liečby je ešte vyšší, nakoľko trvá niekoľko mesiacov od diagnózy ochorenia, kým pacient začne byť liečený v 3. a neskoršej línii. Incidencia DLBCL narastá s vekom, pričom starší pacienti majú horšiu prognózu ochorenia [43] (pozri 3.1 a 3.2.1). Napriek nedostupným údajom o demografii a prognóze slovenských pacientov predpokladáme na základe dostupných informácií, že v klinickej praxi väčšina pacientov s DLBCL alebo HGBL v 3.+ línii má vek nad 67 rokov. Aby bol splnený horný vekový limit podľa štúdie CORAL, v MAIC porovnaní bola vynechaná takmer polovica pacientov štúdie LOTIS-2 (pacienti, ktorí mali nad 67,7 rokov). Populácia v MAIC porovnaní sa teda z hľadiska veku výrazne odlišuje od populácie v klinickej praxi. MAIC porovnanie preto nezohľadňuje účinnosť LONCA v staršej populácii, ktorá pravdepodobne predstavuje podstatnú časť pacientov v 3.+ línii liečby. V dôsledku toho existuje riziko, že veľká časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, môže mať z dôvodu vyššieho veku horšiu prognózu alebo iný efekt liečby ako boli pozorované medzi populáciami v MAIC. Porovnanie je preto spojené s neistotou.

V predĺženiach štúdie CORAL boli v 3. línii používané rozličné režimy CHT ± IT, pričom z publikovaných údajov nie je jasné, či a v akej miere boli chemoterapeutické režimy kombinované s rituximabom. V klinickej praxi odborníci preferujú pridanie rituximabu k chemoterapii vzhľadom na jeho predpokladanú účinnosť, konkrétne údaje o zastúpení rituximabu v 3. línii liečby chemoterapiou na Slovensku však chýbajú. Zloženie liečby a zastúpenie jednotlivých režimov môže byť odlišné v praxi na Slovensku v porovnaní so štúdiou CORAL (Tabuľka 8). Tieto rozdiely považujeme za limitáciu a zdroj neistoty. Predpokladáme však podobne ako v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v indikácii DLBCL [2] obdobnú účinnosť jednotlivých režimov, čo by malo neistotu znižovať.

MAIC nezohľadňuje niektoré kľúčové charakteristiky vzhľadom na hodnotenú indikáciu. Medzi identifikované rozdiely patria:

- *Počet predchádzajúcich línií liečby pacientov.* Populácia v štúdiu CORAL zahŕňala iba pacientov v 3. línií liečby, nezahŕňala pacientov vo vyšších líniách. Štúdia tak nedostatočne reflektuje pacientov vo vyšších líniách liečby, a tak úplne nezodpovedá populácii v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.
- *Typ predchádzajúcej liečby.* V štúdiu CORAL bola predchádzajúca liečba tvorená výlučne z chemoterapie a AutoSCT, v slovenskej praxi však predpokladáme, že časť pacientov absolvuje režim Pola-R-CH v 1. línií liečby vzhľadom na nedávnu kategorizáciu Pola.
- *Podiel pacientov s DHL/THL, ktorí predstavujú podľa novej WHO klasifikácie pacientov s HGBL s prestavbami MYC a BL2 a/alebo BL6.* V štúdiu CORAL malo DHL/THL iba 1 % pacientov. V praxi však očakávame vyššie zastúpenie týchto pacientov (pozri časť 3.1).
- *Typ a zastúpenie následnej liečby.* Zloženie následnej liečby a zastúpenie jednotlivých terapií môže byť odlišné v praxi na Slovensku. V štúdiu CORAL podstúpila v následnej liečbe Auto/AlloSCT tretina pacientov, v praxi sa môže tento podiel líšiť.

Pre rozličnosť charakteristík ako typ a počet predchádzajúcich línií liečby, typ a zastúpenie následnej liečby a podiel pacientov s DHL/THL môžu mať pacienti v praxi iný efekt liečby v klinickej praxi v porovnaní so štúdiou CORAL.

4.6.2. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.6.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba LONCA preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti liečbe CHT ± IT. Kvalita dôkazu o účinnosti LONCA oproti CHT ± IT je nízka a spojená s neistotou.

Pacienti v AT populácii na liečbe LONCA v jednoramennej klinickej štúdiu LOTIS-2 pri mediáne sledovania 7,8 mesiaca dosiahli medián OS 9,5 mesiaca (95 % CI 6,7 – 11,5). V exploratívnej analýze populácie pacientov s HGBL, ktorá je relevantná v požadovanej indikácii, dosiahli pacienti s LONCA v štúdiu LOTIS-2 pri mediáne dĺžky sledovania 5,8 mesiaca medián OS 9,2 mesiaca (95 % CI 1,8 – NR).

Na preukázanie účinnosti LONCA voči komparátoru DR predložil nepriame porovnanie typu MAIC, ktoré porovnáva LONCA (štúdia LOTIS-2) a CHT ± IT (predĺženia štúdie CORAL), pričom v CORAL boli používané rozličné režimy CHT ± IT. Pacienti liečení LONCA dosiahli na základe MAIC porovnania lepšie výsledky mortality ako pacienti na CHT ± IT. Medián prežívania populácie pacientov bol v ramene s LONCA 10,1 mesiaca (95 % CI 6,34 – 13,64) a v ramene s komparátorom 5,9 mesiaca (95 % CI 4,80 – 7,14), OS HR = 0,66 (95 % CI 0,50 – 0,85), rozdiel bol štatisticky významný. DR upravil výsledky MAIC dvojstupňovou metódou, aby výsledky neboli ovplyvnené možným následným podaním CAR-T bunkovej liečby. LONCA oproti CHT ± IT dosahuje po aplikovaní dvojstupňovej metódy zhoršené OS HR = 0,70 namiesto pôvodného OS HR = 0,66.

Pacienti na LONCA v štúdiu LOTIS-2 pri mediáne dĺžky sledovania 7,8 mesiaca mali medián PFS 4,9 mesiaca (95 % CI 2,9 – 8,3). Miera PFS na základe poslednej analýzy bola po druhom roku od začiatku liečby na úrovni 25,9 %. V exploratívnej analýze skupiny pacientov s HGBL v štúdiu LOTIS-2 bol pri mediáne dĺžky sledovania 5,8 mesiaca medián PFS 3,7 mesiaca (95 % CI 1,3 – NR).

DR nepredložil porovnanie účinnosti LONCA oproti CHT ± IT v ukazovateli prežívanie bez progresie (PFS), pretože v predĺžených štúdiách CORAL neboli reportované výsledky PFS a zároveň doteraz neboli realizované žiadne nepriame porovnania PFS liečby LONCA vs. CHT ± IT.

V štúdiu LOTIS-2 dosiahli pacienti na LONCA pri mediáne dĺžky sledovania 7,8 mesiaca mieru celkovej odpovede na liečbu (ORR) 48,3 % (95 % CI 39,9 – 56,7), čo naznačuje, že LONCA má klinicky významný prínos (definovaný v štúdiu LOTIS-2 ako zlepšenie o 40 %). Kompletnú odpoveď dosiahlo 24,1 % pacientov. Medián času do prvej odpovede bol 41 dní (IQR 38,0 – 44,0). V exploratívnej analýze skupiny pacientov s HGBL bol pri mediáne dĺžky sledovania 5,8 mesiaca ORR 33,3 %, pričom všetci pacienti, ktorí na liečbu odpovedali (n=5), dosiahli kompletnú remisiu. Medián času do prvej kompletnej odpovede bol 43 dní (IQR 38 – 148).

V MAIC porovnaní bola ORR v ramene s LONCA 51,5 % a v ramene s komparátorom 39,6 %. Pomer šancí pre ukazovateľ ORR bol 1,53 (95 % CI, 0,91 – 2,54), rozdiel však nebol štatisticky významný. Prínos akceptujeme s neistotou z nasledujúcich dôvodov:

- numericky vyjadrený prínos (ORR = 1,53) je výrazný, t. j. stredová hodnota je výrazne vyššia ako 1,
- metódy použité v nepriamych porovnaníach generujú širšie konfidénčné intervaly,
- dolná hranica intervalu spoľahlivosti je len mierne pod úroveň 1.

Výsledky mortality a morbidit v populácii AT zo štúdie LOTIS-2 považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé. Analýza pacientov s HGBL nebola súčasťou primárnej analýzy štúdie LOTIS-2 a bola vykonaná dodatočne ako exploratívna analýza. Zároveň v štúdii bolo iba 15 pacientov s HGBL, výsledky sú tak spojené s neistotou. MAIC porovnanie neadresovalo skupinu pacientov s HGBL, komparatívne výsledky o účinnosti pre túto skupinu pacientov chýbajú.

DR nepredložil porovnanie kvality života LONCA oproti CHT ± IT. Ďalej reportujeme dopad liečby LONCA na kvalitu života pacientov oproti ich východiskovej kvalite v štúdii LOTIS-2 na základe dotazníkov EQ-5D a FACT-Lym. Kvalita života pacientov na LONCA hodnotená dotazníkom EQ-5D od podania intervencie po cyklus 9 sa priemerne zmenila o 5,00 bodov (95 % CI 1,75 – 8,25, $p = 0,003$), výsledok bol štatisticky signifikantný. Kvalita života pacientov na LONCA hodnotená dotazníkom FACT-Lym sa významne nezmenila. Priemerná zmena oproti východiskovému skóre bola -0,91 (95 % CI -4,57 – 2,76; $p = 0,6265$), rozdiel však nebol štatisticky významný. Uvedené výsledky nie sú klinicky relevantné, nakoľko zmeny voči východiskovým hodnotám nepresiahli rozdiel 7 bodov.

Neistota vyplýva z nižšieho počtu pacientov, ktorí vyplňali dotazník, nakoľko od cyklu 8 pacienti, ktorí na liečbu LONCA nereagovali, dotazník nevyplnili. Výsledky môžu byť viac indikatívne pre pacientov s odpoveďou na liečbu, ktorí podľa dotazníka dosahovali medzi cyklami zlepšenie v kvalite života. Medzi pacientmi, ktorí na liečbu nereagovali, bola kvalita života bez signifikantného zhoršenia. Výsledky sú však málo výpovedné v neskorších cykloch pre týchto pacientov, nakoľko iba 1 pacient nereagujúci na liečbu vyplňal dotazník v neskorších cykloch.

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti LONCA oproti CHT ± IT. V štúdii LOTIS-2 liečba LONCA bola spojená s manažovateľným profilom AE. SAE boli hlásené u 39 % pacientov. TEAE s fatálnym koncom sa vyskytli u 6 % pacientov, žiadne sa nepovažovali za súvisiace s LONCA.

Hlavnou limitáciou štúdie LOTIS-2 je, že neobsahuje rameno s komparátorom. Bez ramena komparátora nie je jasné, aký veľký prínos ponúka LONCA oproti zavedenému klinickému manažmentu. Štúdia na základe hodnotenia internej validity predstavuje iba slabý dôkaz na podporenie účinnosti LONCA. Neistotu predstavuje podiel pacientov, ktorí v štúdii mali v predchádzajúcej (9 %) alebo následnej (11 %) línii CAR-T liečbu, pretože v klinickej praxi môže byť tento podiel odlišný. Zároveň, vzhľadom na požadované IO očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená LONCA v horšom zdravotnom stave než populácia zo štúdie LOTIS-2, čo môže nadhodnocovať pozorovaný efekt liečby v štúdii v porovnaní s klinickou praxou. V štúdii boli zahrnutí iba pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0-2, pričom požadované je indikačné obmedzenie bez ohľadu na ECOG. NIHO teda odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-2, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

Výsledky MAIC porovnania považujeme za veľmi neisté a iba čiastočne indikatívne pre hodnotenú patientsku populáciu.

MAIC porovnanie predstavuje dôkaz nízkej kvality na preukázanie komparatívnej účinnosti LONCA. Medzi kľúčové problémy MAIC porovnania patria rozdiely medzi štúdiou LOTIS-2 a CORAL v inklúzných kritériách (ako vek, lúnia liečby), základných charakteristikách a následnej liečbe. Pre MAIC boli použité iba 3 parametre na vyváženú populáciu: pohlavie, predchádzajúca AutoSCT a IPI skóre. Z analýzy boli vyradení pacienti zo štúdie LOTIS-2 s vekom nad 67,7 rokov, dôkaz o komparatívnej účinnosti LONCA pre staršiu populáciu pacientov tak chýba. Porovnávané populácie pacientov sa líšili v kľúčových charakteristikách – porovnávaná lúnia liečby, terapie v predchádzajúcich a následných liečbach, podiel pacientov s určitým cytogenetickým typom ochorenia. Nezrovnalosti a neadresovanie rôznych charakteristík pacientov vnáša do porovnania vysokú neistotu, pretože sa potenciálne porovnávajú rôzne skupiny pacientov, čo zvyšuje riziko nespoľahlivosti a nepresnosti výsledkov. MAIC vyvažovanie malo iba minimálny dopad na veľkosť odhadovaného účinku. MAIC tiež neberie do úvahy rozdiely medzi štúdiami, ktoré neboli pozorované. Porovnanie ponúka iba malé zlepšenie oproti naivnému porovnaniu. Prenositelnosť výsledkov z MAIC porovnania na hodnotenú populáciu je spojená s neistotou, nakoľko populácia pacientov v MAIC úplne nezodpovedá populácii v hodnotenej indikácii. Do MAIC neboli zahrnutí pacienti s vekom

nad 67,7 rokov. Očakávame, že v klinickej praxi bude mať väčšina indikovanej populácie vyšší vek (nad 67,7 rokov) vzhľadom na charakter ochorenia. MAIC porovnanie tak nezohľadňuje účinnosť LONCA v staršej populácii, ktorá v praxi predstavuje väčšinu pacientov v 3.+ línii liečby. V dôsledku toho existuje riziko, že veľká časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, môže mať z dôvodu vyššieho veku horšiu prognózu alebo iný efekt liečby, ako boli pozorované v MAIC. Pre rozličnosť charakteristík medzi MAIC a slovenskými pacientmi ako typ a počet predchádzajúcich línii liečby, typ a zastúpenie následnej liečby a podiel pacientov s DHL/THL, môžu mať pacienti v praxi iný efekt liečby v klinickej praxi v porovnaní so štúdiou CORAL. Zloženie liečby a zastúpenie jednotlivých režimov CHT ± IT v 3. línii liečby môže byť odlišné od praxe na Slovensku, tieto rozdiely považujeme za limitáciu a zdroj neistoty.

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 nákladovej efektívnosti

Loncastuximab-tesirín (LONCA) pri požadovanej výške úhrady 18 391 eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol LONCA ICUR voči chemoimunoterapeutickému režimu R-GemOx vo výške 48 099 eur/QALY, pričom prahová hodnota bola 59,9-tisíc eur/QALY.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť. Všetky úpravy vykonané NIHO sú zhrnuté v časti 5.3.2 a širšie diskutované v časti 5.2. V dôsledku zmien došlo k navýšeniu ICUR LONCA voči komparátoru R-GemOx.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje LONCA ICUR voči R-GemOx vo výške [] eur/QALY, pričom prahová hodnota je 59,9-tisíc eur/QALY. LONCA dosahuje klinický prínos voči komparátoru R-GemOx (+[] QALY).

Aby LONCA 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 18 391 eur.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady ([] eur) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota je spojená s modelovaním na základe výsledkov účinnosti z nepriameho porovnania s nízkou kvalitou dôkazu a nízkou externou validitou, ďalej so spôsobom modelovania prežívania bez progresie a s predpokladom nevyrchania prínosu liečiva LONCA.

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

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – bez progresie (PFS), po progresii (angl. progressed disease, PD) a smrť.

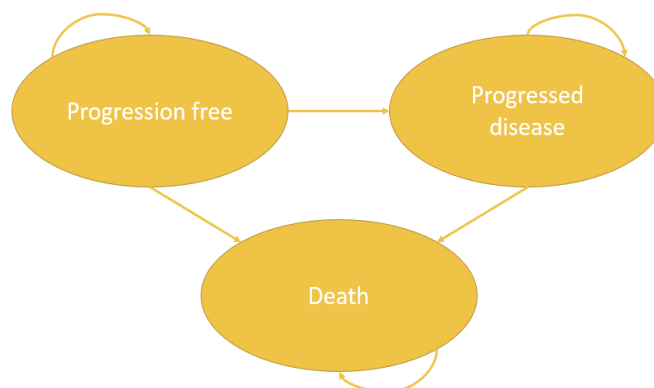
V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu LONCA alebo komparátorom R-GemOx. Presuny medzi stavmi sú dané krivkou PFS a krivkou OS, ktoré sú pre LONCA odvodené z výsledkov štúdie LOTIS-2 pri mediáne sledovania 7,8 mesiaca. Podiel pacientov v stave PD bol vypočítaný ako rozdiel medzi podielom pacientov nažive (OS) a podielom pacientov v stave PFS. Stav smrť je rovný 1 mínus OS. Porovnanie s komparátorom R-GemOx, ktorý nebol súčasťou štúdie LOTIS-2, je vytvorené pomocou naviazania HR OS a HR PFS hodnôt na krivky OS a PFS LONCA.

Hodnoty HR boli získané z MAIC porovnania, ktoré je zhodnotené v časti 4.6.1. Na obrázku nižšie sú znázornené prechody medzi jednotlivými stavmi (Obrázok 9).

V stave PFS pacienti užívajú LONCA alebo R-GemOx, pričom sú monitorovaní po dobu prvých 2 rokov. DR považuje pacientov, ktorí nesprogredovali po 5. roku do stavu PD, za vyliečených. Následnú liečbu pacienti dostanú až po progresii ochorenia.

Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň.

Obrázok 9: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Model obsahuje relevantný komparátor chemoterapiu s rituximabom (R-GemOx ako zástupný režim CHT ± IT¹³). Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** typ modelu PSM, nakoľko je PSM štandardne využívaný pre modelovanie onkologických ochorení. Akceptujeme 1 týždňový cyklus, nakoľko krátky cyklus zachytáva podrobne náklady na liečbu LONCA aj R-GemOx, ktoré sú podávané každé 2 – 3 týždne.
 - Anglický inštitút NICE sa vyjadroval k rovnakému farmako-ekonomickému modelu (FEM), aký DR predložil na Slovensku s dátami zo štúdie LOTIS-2 s ukončením zberu dát k 15/09/2022 (sledovanie 7,8 mesiaca). Slovenský model sa oproti anglickému líšil v niektorých nastaveniach, ktoré po konzultáciách nakoniec zvolili EAG a DR pre modelovanie prínosu LONCA [21]. NICE hodnotil LONCA v porovnaní s komparátorom Pola-BR a R-GemOx.
 - Pri hodnotení nastavení FEM sme konzultovali dokumenty komisie NICE pre vydanie rozhodnutia o technológii (angl. committee papers, CP) [42] a finálne CP [44], ako aj finálne rozhodnutie o technológii (angl. final guidance) [21].
 - EAG sa vo svojom hlavnom hodnotení vyjadrovala k dátam, ktorých zber bol ukončený k 01/03/2022 [42, str. 362 – 479], neskôr jej DR dodal novšie dáta s ukončeným zberom dát k 15/09/2022 (medián sledovania 7,8 mesiaca) [42, str. 500], ku ktorým sa EAG vyjadrila [42, str. 558 – 568]. Ďalšia konzultácia medzi EAG a DR o nastaveniach FEM je vo finálnych CP [44]. Finálne preferované nastavenia EAG a komisie NICE sú zverejnené vo final guidance [21].
- **Akceptujeme** dĺžku cyklu v súlade s EAG [42, str. 423].
- **Akceptujeme** zvolený komparátor R-GemOx v súlade s časťou 3.9.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch vychádzajú zo štúdií LOTIS-2 a predĺžení CORAL, ktoré boli upravené v MAIC porovnaní (viac v časti 4.2.1). Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 62,72 roka. Priemerná váha pacientov je 77,1 kg a

¹³ DR v modeli nazýva komparátor „chemoterapia“, pre presnosť konzistentnosť ho v hodnotení nazývame chemoterapia ± imunoterapia, CHT ± IT.

BSA 1,86 m². Zvolený bol časový horizont 40 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model pracuje s 41 % podielom žien zo štúdie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** použitie 40-ročného horizontu. Preferujeme použitie celoživotného časového horizontu limitovaného na 100 rokov veku pacientov. Zvolený časový horizont 40 rokov v základnom nastavení DR predpokladá, že pacienti sa dožívajú dlhšie ako 100 rokov, čo pokladáme za nepravdepodobné vzhľadom na ochorenie a mortalitu všeobecnej populácie. Pre limitáciu maximálneho dožitia pacientov sme preto zvolili 37-ročný časový horizont. EAG akceptoval 40-ročný časový horizont [42, str. 423]. Úprava časového horizontu na 37,28 rokov mala zanedbateľný dopad na ICUR LONCA voči R-GemOx.
- **Akceptujeme** použitie dát o základných charakteristikách pacientov zo štúdie. Dáta o charakteristikách slovenskej populácie pacientov s R/R DLBCL nie sú dostupné, nepredpokladáme však významný rozdiel v charakteristikách oproti slovenskej populácii pacientov. Nastavenie je v súlade s predošlými hodnoteniami NIHO v danej indikácii. EAG akceptoval použitie údajov o charakteristikách pacientov zo štúdie [42, str. 424].
- **Akceptujeme** použitú diskontáciu vo výške 5 %, ktorá je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Do FEM za rameno LONCA vstupujú Kaplan-Meierové údaje (KM) váženej populácie pacientov LOTIS-2 z MAIC porovnania (ďalej ako „vážená populácia“) s mediánom sledovania 7,8 mesiaca. Údaje OS váženej populácie boli následne upravené dvojstupňovou metódou, aby sa odstránil vplyv na výsledky CAR-T bunkovej terapie v následnej liečbe (ďalej ako „upravená vážená populácia“, bližšie popísaná v časti 4.2.1).

Prínos OS LONCA voči R-GemOx DR odvodzuje pomocou údajov upravenej váženej populácie a z výsledku MAIC porovnania, v ktorom OS HR (CHT ± IT voči LONCA) = 1,43 (95 % CI 1,06 – 1,93). Nakoľko v predĺžení štúdie CORAL s mediánom sledovania 30,1 – 32,7 mesiacov neboli zbierané údaje o PFS pacientov, DR odvodzuje prínos PFS LONCA voči R-GemOx pomocou údajov váženej populácie a z výsledku MAIC porovnania pre OS (PFS HR = OS HR). DR tiež uviedol, že neexistujú žiadne analýzy MAIC porovnávajúce PFS LONCA a CHT ± IT.

Pre modelovanie bezpečnosti do FEM vstupujú nežiaduce udalosti (AE) stupňa 3 a viac, ak sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov. Údaje sú odvodené pre LONCA z výsledkov LOTIS-2 a pre R-GemOx z hodnotenia NICE TA567 (tis-cel) [45] a štúdie GO29365 [46]. Pri výpočte výskytu AE v ramene R-GemOx sa použil vážený priemer podľa veľkosti vzorky pacientov z jednotlivých zdrojov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie údaje o účinnosti **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- **Akceptujeme s neistotou** použitie dát z LOTIS-2 pre odvodenie prínosu LONCA. Vzhľadom na požadované IO očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená LONCA v horšom zdravotnom stave než populácia zo štúdie LOTIS-2, čo môže nadhodnocovať pozorovaný efekt liečby v štúdií v porovnaní s klinickou praxou (viac v časti 4.6.1).
- **Akceptujeme** použitie KM údajov LOTIS-2, ktoré boli vážené na populáciu z predĺžení štúdie CORAL pre modelovanie PFS. Akceptujeme použitie vážených KM údajov z LOTIS-2, ktoré boli ešte upravené dvojstupňovou metódou pre zohľadnenie vplyvu následnej liečby CAR-T bunkovou terapiou, pre modelovanie OS.
- **Neakceptujeme** použitie OS HR z MAIC pre odvodenie prínosu LONCA v OS. Ako bolo zhodnotené v časti 4.1, porovnanie bolo nízkej kvality, takmer na úrovni naivného porovnania. Pre údaje o účinnosti v ukazovateli OS v ramene R-GemOx preto preferujeme použiť KM údaje z predĺžení štúdie CORAL, na ktoré bola populácia LOTIS-2 vyvážená (viac v časti 5.2.4 Celkové prežívanie). Nastavenie je v súlade s nastavením NICE EAG [21].
 - **Použitie KM údajov upravených podľa MAIC z každej štúdie zvlášť je spojené s neistotou kvôli prítomnej variabilite v základných charakteristikách populácií.** MAIC porovnanie bolo založené na vyvážení iba troch charakteristík. Rozdielnosť medzi populáciami je tak aj po MAIC úprave nedostatočne zohľadnená. V dôsledku toho porovnanie nezohľadňuje kľúčové faktory ovplyvňujúce výsledky liečby, čo môže viesť k potenciálne zavádzajúcim výsledkom. V časti 4.6.1 sme na základe dostupných údajov o populácii zhodnotili, že výsledky MAIC môžu kvôli

nezohľadneniu rôznych charakteristík populácií (ako genetika ochorenia, závažnosť ochorenia, rôzne liečebné cesty pacientov) potenciálne podhodnotiť účinnosť LONCA voči CHT ± IT. Toto sa vzťahuje nielen pre výsledné HR z MAIC, ale aj na modelovanie na základe KM údajov, ktoré vstupovali do MAIC. Nastavenie aj po zmene preto ostáva spojené s pozitívnou neistotou. Preferencia modelovania na základe KM údajov namiesto HR je bližšie odôvodnená v časti 5.2.4 Celkové prežívanie.

- **Projektovanie prínosu LONCA pomocou predložených údajov z MAIC od DR je spojené s rizikom, že pacienti v slovenskej praxi budú mať horšiu prognózu alebo iný efekt liečby, ako boli pozorované medzi populáciami v MAIC.** KM údaje z MAIC odrážajú prežívanie iba u mladších pacientov. Väčšina pacientov s DLBCL a HGBL je však v klinickej praxi staršia ako populácie z MAIC. Účinnosť v ramene LONCA tak môže byť nadhodnotená v porovnaní s klinickou praxou. Údaje o účinnosti sú spojené preto s vysokou neistotou. Viac diskutujeme v častiach o týchto klinických dôkazoch 4.6.1 a 4.6.4.
- **Zloženie liečby a zastúpenie jednotlivých režimov CHT ± IT v MAIC môže byť odlišné od praxe na Slovensku, tieto rozdiely považujeme za limitáciu a zdroj neistoty.**
 - **Akceptujeme s neistotou** odvodenie prínosu v PFS cez aplikovanie OS HR z MAIC na krivku PFS LONCA pre modelovanie PFS v ramene R-GemOx (viac v časti 5.2.4).
 - **Akceptujeme** použitie zastúpenia AE v ramene LONCA z celkovej populácie štúdie LOTIS-2. Za limitáciu považujeme použitie AE z celkovej populácie namiesto váženej populácie LOTIS-2, nastavenie však nemá zásadný vplyv na výsledok.
 - **Akceptujeme** použitie uvedených zdrojov pre výpočet zastúpenia AE v ramene R-GemOx. Za limitáciu považujeme použitie externých údajov, nastavenie však nemá zásadný vplyv na výsledok.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pre modelovanie krivky OS ramena LONCA DR extrapoluje KM dáta upravenej váženej populácie funkciou generalizovaná gama. Na základe AIC kritéria vychádza generalizovaná gama funkcia ako najvhodnejšia, na základe BIC kritéria vychádza ako druhá najvhodnejšia. DR odôvodňuje jej výber klinickým predpokladom, že úmrtnosť sa časom spomalí, ale bez vykázania plató, ako predpokladá Gompertzova funkcia. Hodnoty AIC a BIC, ktoré zodpovedajú použitým dátam sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 15), grafické znázornenie je na obrázku nižšie (Obrázok 10).

Pre modelovanie krivky OS ramena R-GemOx DR aplikuje HR = 1,43 z MAIC na krivku OS LONCA. DR predpokladá dodržanie predpokladu proporcionálnych rizík (angl. proportional hazards, PH) medzi ramenom LONCA a R-GemOx na základe Schöfeldovho testu rezíduí (pozri Obrázok 16 vo FER [1]). Podobne grafy kumulatívnych rizík OS vykazujú proporcionalitu (pozri Obrázok 17 vo FER [1]). Grafické znázornenie modelovaných kriviek OS LONCA a R-GemOx je na obrázku nižšie (Obrázok 11).

DR limituje modelované OS, tak aby nepresiahlo OS všeobecnej populácie cez pravdepodobnosť úmrtia medzi cyklami. Ak je pravdepodobnosť úmrtia podľa krivky OS medzi cyklami nižšia ako miera zomierania všeobecnej populácie v danom cykle, aplikuje sa miera zomierania podľa všeobecnej populácie.

Údaje o pravdepodobnosti úmrtia všeobecnej populácie vychádzajú zo slovenských úmrtnostných tabuliek z roku 2022. Pre modelovanie mortality všeobecnej populácie DR predpokladá štandardizovaný pomer úmrtnosti (angl. standardized mortality ratio, SMR) = 1,09, ktorý bol aplikovaný a akceptovaný v hodnotení NIHO č. 23 [3].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** modelovanie krivky OS LONCA pomocou generalizovanej gama funkcie, preferujeme použitie log-normálnej funkcie. Odborník pre NICE odhadol prežívanie pacientov s R/R DLBCL po 10 rokoch na úrovni 5 %. Komisia NICE taktiež považovala predpoklad, že LONCA významne predĺži 10-ročné prežívanie pacientov oproti súčasnej liečbe za nepravdepodobný [21, str. 12]. Extrapolácia funkciou generalizovaná gama v modeli predloženom na Slovensku predpokladá, že v 10. roku bude nažive až ■■■ % pacientov. Log-normálne a log-logistické rozdelenia predpokladajú v 10. roku nažive ■■■ % pacientov, čo je bližšie odhadu odborníka. DR dodal KM dáta a AIC/BIC pre relevantnú populáciu v odpovedi na výzvu

č. 1. Obe krivky mali podobný vizuálny fit na KM dáta (Obrázok 10). Log-normálna krivka však mala priaznivejšie hodnoty AIC a BIC kritérií (Tabuľka 15). Krivka OS extrapolovaná funkciou generalizovaná gama taktiež predpokladá, že po ■ rokoch bude nažive viac pacientov, ako projektuje OS krivka všeobecnej populácie (Obrázok 10). Na základe klinickej plauzability a hodnôt AIC a BIC kritérií sme preto zvolili log-normálnu funkciu pre modelovanie krivky OS LONCA. Táto úprava zvýšila ICUR voči základnému scenáru DR o 5-tisíc eur/QALY.

- **Neakceptujeme** modelovanie OS R-GemOx pomocou aplikácie HR na krivku OS LONCA, preferujeme modelovanie krivky OS R-GemOx extrapoláciou digitalizovaných KM dát z predĺžení štúdie CORAL so zohľadnením podielu SCT v následnej liečbe (vážená krivka KM dát populácie s SCT a bez SCT v následnej liečbe). Extrapoláciu preferujeme použitím rozdelenia generalizovaná gama na KM dáta populácie s SCT aj bez SCT v následnej liečbe.
 - DR predpokladá dodržanie predpokladu PH v celom 40-ročnom časovom horizonte. Tento predpoklad však nie je dostatočne podložený dátami, pretože vychádza z relatívne krátkych dát (40 – 60 mesiacov). Podobne ani NICE predložený dôkaz o PH nepovažoval za dostatočný [21, str. 13 – 14]. NIHO štandardne v hodnoteniach preferuje projekciu dlhodobého prežívania na základe priamych dát zo štúdie, ak sú dostupné. Modelovanie priamych údajov zo štúdie vyžaduje splnenie nižšieho počtu predpokladov ako použitie HR. Priame údaje využívajú pozorované časy prežitia zo štúdie, sú preto spoľahlivejšie. Keďže dáta oboch populácií prešli úpravou na zosúladenie liečebných skupín, extrapolácia týchto údajov zachováva konzistenciu s MAIC porovnaním. Tento postup modelovania je v súlade s NICE metodikou, ktorá uvádza, že priame porovnanie je preferované pred použitím HR [47, str. 18]. Nastavenie na použitie priamych dáta bez zohľadnenia Auto/AlloSCT (nasledujúci bod nižšie) by voči základnému scenáru zvýšilo ICUR o 2-tisíc eur/QALY.
 - Pacienti v predĺženiach CORAL, ktorí absolvovali v následnej liečbe Auto/AlloSCT (ďalej iba ako „SCT“), mali lepšie výsledky OS ako pacienti, ktorí v následnej liečbe SCT nemali (pozri Obrázok 14 vs. Obrázok 15). V CORAL absolvovala takmer tretina pacientov SCT v následnej liečbe, čo nie je v súlade s klinickou praxou na Slovensku. V klinickej praxi na Slovensku sa využíva SCT iba v malom zastúpení, podľa odborníkov iba u 3 – 4 % prípadov, podľa niektorých vôbec. Nezohľadnenie podielu pacientov na SCT v ramene R-GemOx tak vedie k nadhodnoteniu účinnosti R-GemOx, čo by sa však neodrazilo v nákladoch. DR z tohto dôvodu pre NICE EAG dodal KM dáta z predĺžení CORAL, ktoré boli rozdelené podľa toho, či pacienti užívali SCT v následnej liečbe alebo nie. Tieto údaje DR dodal aj v predloženom FEM. Rozhodli sme sa preto zohľadniť podiel pacientov na SCT tak, že výsledná krivka OS R-GemOx bola vážená podľa percentuálneho zastúpenia SCT v následnej liečbe (7 % pacientov na SCT v následnej liečbe). Po úprave krivka zohľadňuje klinickú prax na Slovensku a nedochádza k nadhodnoteniu účinnosti R-GemOx. Tento postup zvolila aj EAG vo svojom finálnom nastavení modelu [21, str. 14]. Preferované nastavenie voči základnému scenáru znižuje ICUR o 6,9-tisíc eur/QALY.
 - Pri extrapoláciách štandardne v hodnoteniach preferujeme rovnaké rozdelenie pre obe porovnávané ramená, čo je v súlade metodikou NICE [48, str. 18]. V prípade LONCA a R-GemOx sme podľa vizuálneho a štatistického fitu a klinických predpokladov považovali za najvhodnejšie log-logistické rozdelenie pre obe krivky. Krivka OS R-GemOx sa však pri log-logistickom rozdelení relatívne rýchlo sploštuje v porovnaní s tým, ako sa sploštuje u LONCA, krivky sa tak rýchle približujú k sebe už po ■ rokoch (Obrázok 13). Pri tomto nastavení sa predpokladaný prínos LONCA rýchlo stráca, čo považujeme za príliš konzervatívne. V tomto prípade sme preto považovali za odôvodnené aplikovať rôzne rozdelenia medzi ramenami intervencie a komparátora.
 - Extrapoláciu v ramene R-GemOx bolo možné zvoliť samostatne pre KM dáta pacientov bez následnej SCT a pre KM dáta pacientov s následnou SCT. Pre výber najlepšej funkcie sme zohľadnili fit na KM dáta pacientov bez následnej SCT, keďže prevažná väčšina pacientov v klinickej praxi na Slovensku následnú SCT neabsolvuje (vyše 90 %). Predpokladali sme však, že vybraná krivka môže projektovať lepšie prežívanie ako KM dáta OS pacientov bez následnej SCT, keďže by mala zohľadniť aj pacientov s následnou SCT. Z hľadiska vizuálneho fitu samotných kriviek na KM dáta pacientov bez následnej SCT sme považovali za najlepšie funkcie generalizovaná gama a Weibull (Obrázok 14). Weibull mal tretie najlepšie hodnoty AIC a BIC kritérií, gama štvrté. Krivka generalizovanej gammy predpokladala prežitie týchto pacientov na úrovni ■ % v 10. roku, zatiaľ čo Weibull ■ %, krivka s funkciou generalizovaná gama bola z hľadiska dopadu na ICUR konzervatívnejšia ako krivka s funkciou Weibull. Pre extrapoláciu krivky OS pacientov bez SCT aj s SCT sme použili funkciu generalizovaná gama. Použitie

rozdelenia generalizovanej gamy pre extrapoláciu OS kriviek R-GemOx preferovala aj NICE EAG [44, str. 29]. Na obrázku nižšie je zobrazené projekcia OS podľa nastavenia NIHO v oboch ramenách (Obrázok 12).

- Všetky úpravy v ramene R-GemOx uvedené v bodoch vyššie spolu znížili ICUR voči základnému scenáru DR o 7,2-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme** spôsob limitácie krivky OS všeobecnou mortalitou.
- **Akceptujeme** zapracovanie všeobecnej mortality a aplikáciu SMR = 1,09 pre zohľadnenie vyššej úmrtnosti pacientov s R/R DLBCL. SMR = 1,09 bolo akceptované v NIHO hodnotení č. 23 v rovnakej indikácii [3].

Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v ramene LONCA (upravená vážená populácia LOTIS-2)

Funkcia	LONCA	
	AIC	BIC
Generalizovaná gama (základný scenár DR)	231 (1)	238 (2)
Weibullova	248 (5)	253 (4)
Gompertzova	231 (2)	253 (4)
Exponenciálna	250 (6)	253 (4)
Log-normálna	233 (3)	238 (1)
Log-logistická	234 (4)	239 (3)

Zdroj: [1]

Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v ramene R-GemOx bez následnej SCT

Funkcia	R-GemOx bez SCT	
	AIC	BIC
Generalizovaná gama	704 (4)	714 (4)
Weibullova	704 (3)	710 (3)
Gompertzova	694 (1)	700 (1)
Exponenciálna	761 (6)	764 (6)
Log-normálna	724 (5)	730 (5)
Log-logistická	698 (2)	704 (2)

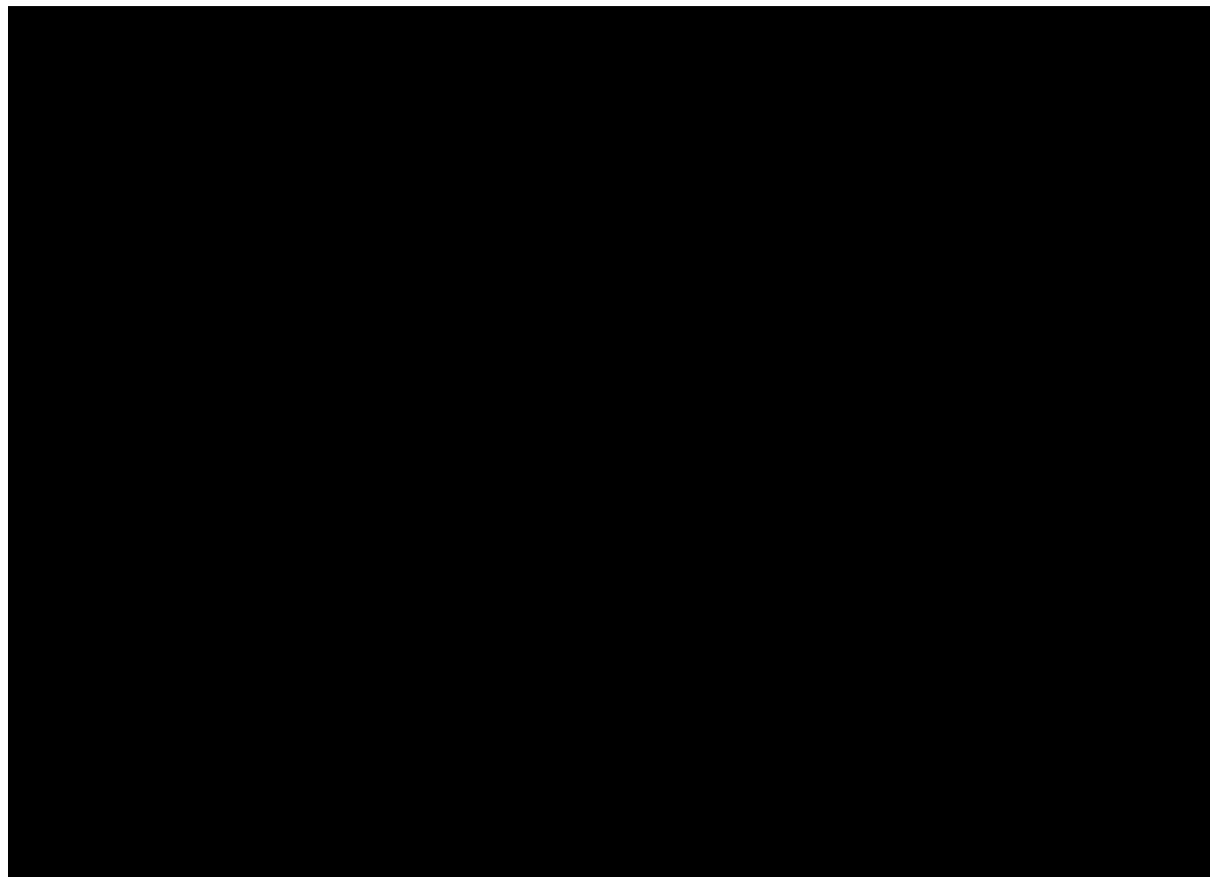
Zdroj: [1]

Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS v ramene R-GemOx s následnou SCT

Funkcia	R-GemOx bez SCT	
	AIC	BIC
Generalizovaná gama	250 (2)	257 (3)
Weibullova	248 (1)	253 (1)
Gompertzova	254 (4)	259 (4)
Exponenciálna	270 (6)	273 (6)
Log-normálna	257 (5)	262 (5)
Log-logistická	250 (3)	255 (2)

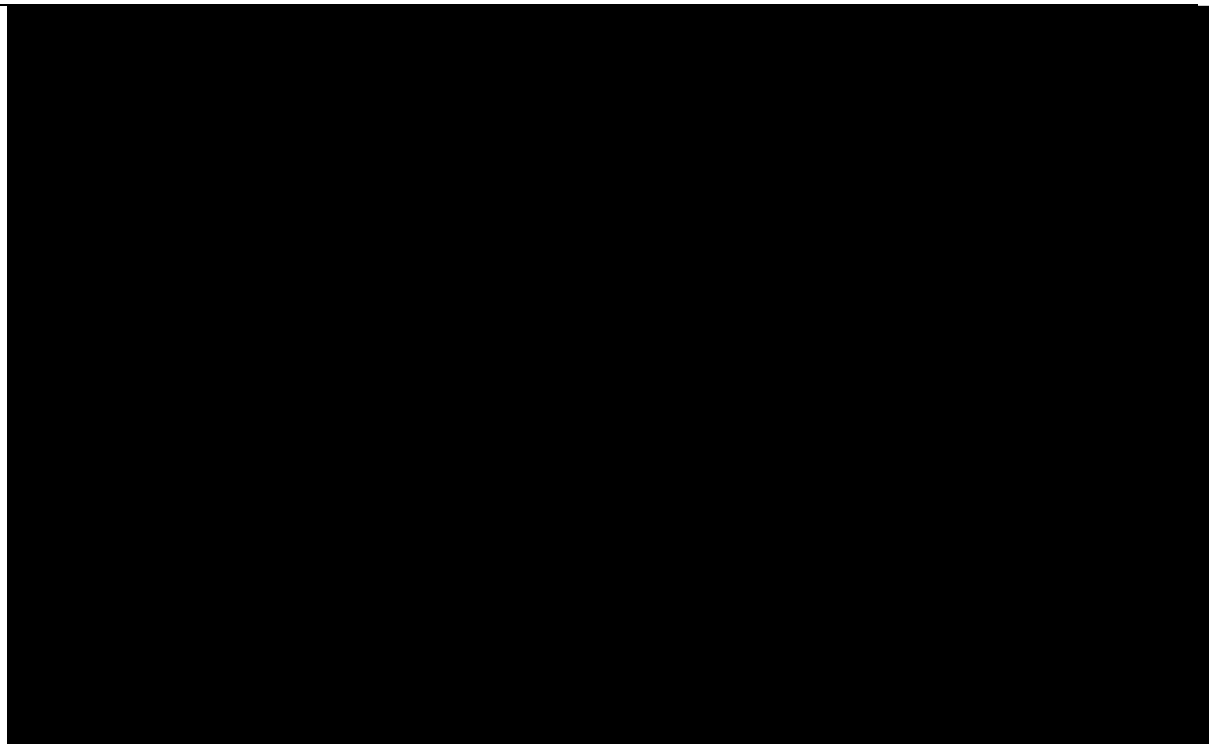
Zdroj: [1]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene LONCA v ukazovateli OS



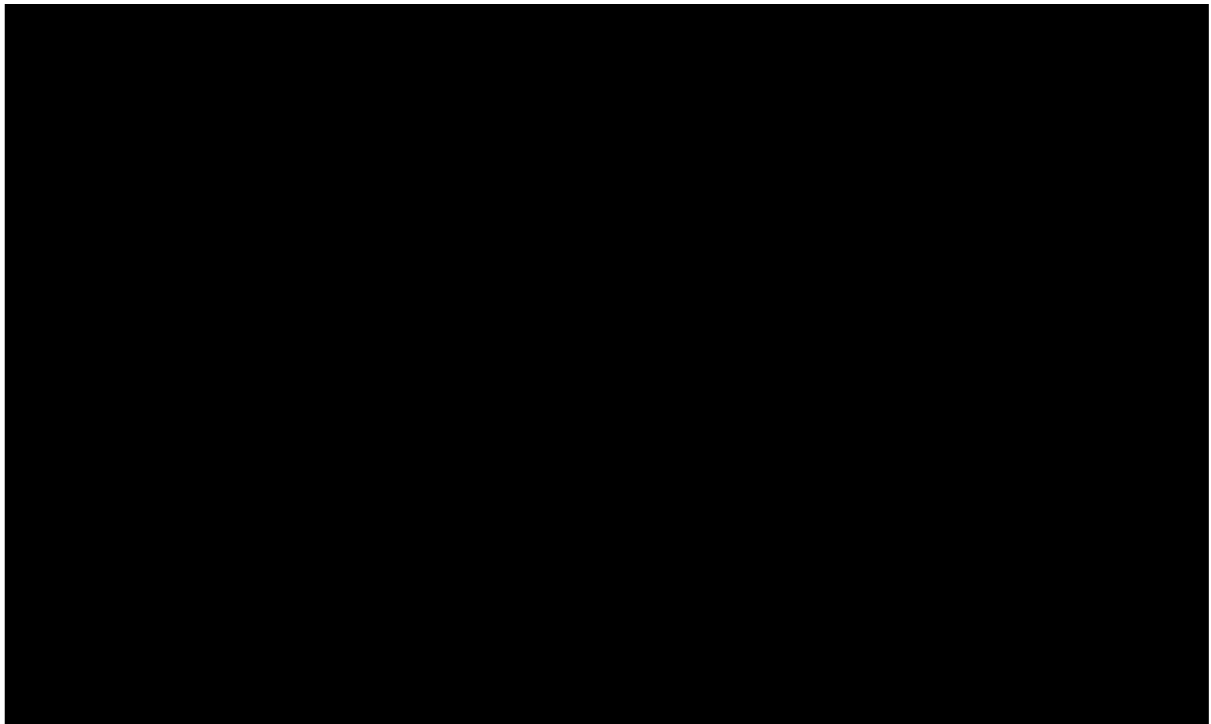
Zdroj: [1]

Obrázok 11: Krivky OS LONCA a R-GemOx (ChT bez SCT) neupravené o OS všeobecnej populácie podľa základného scenára DR



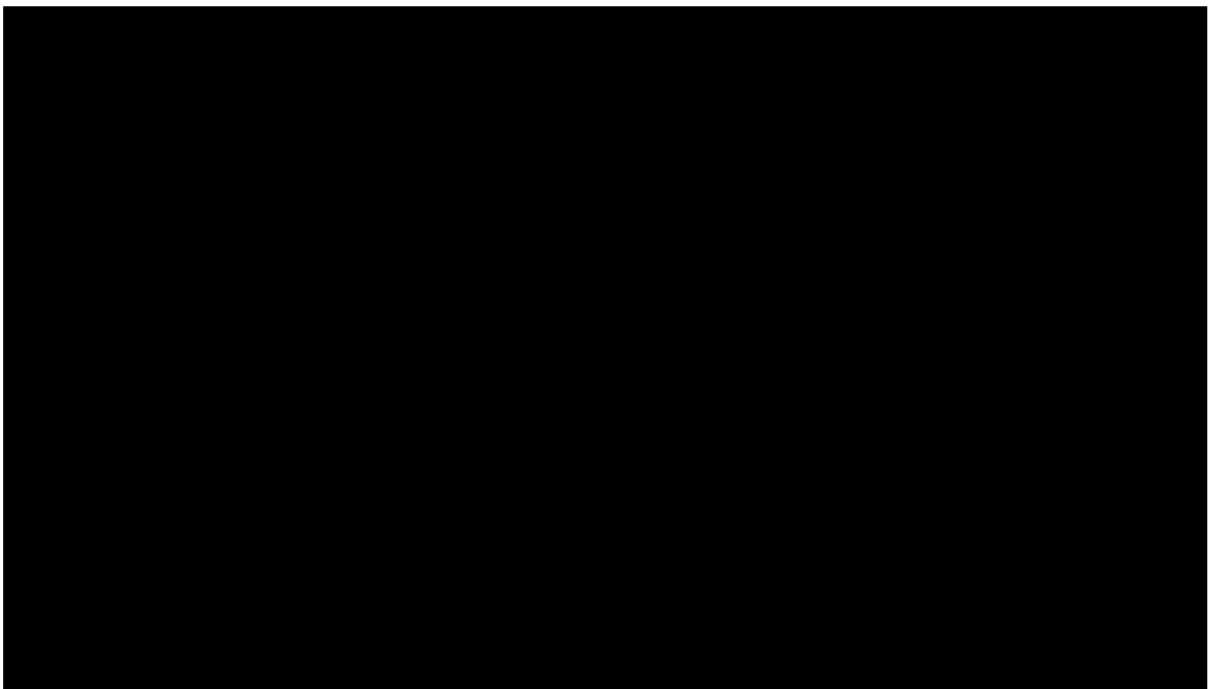
Zdroj: [1]

Obrázok 12: Krivky OS LONCA a R-GemOx (ChT bez SCT) neupravené o OS všeobecnej populácie v NIHO nastavení



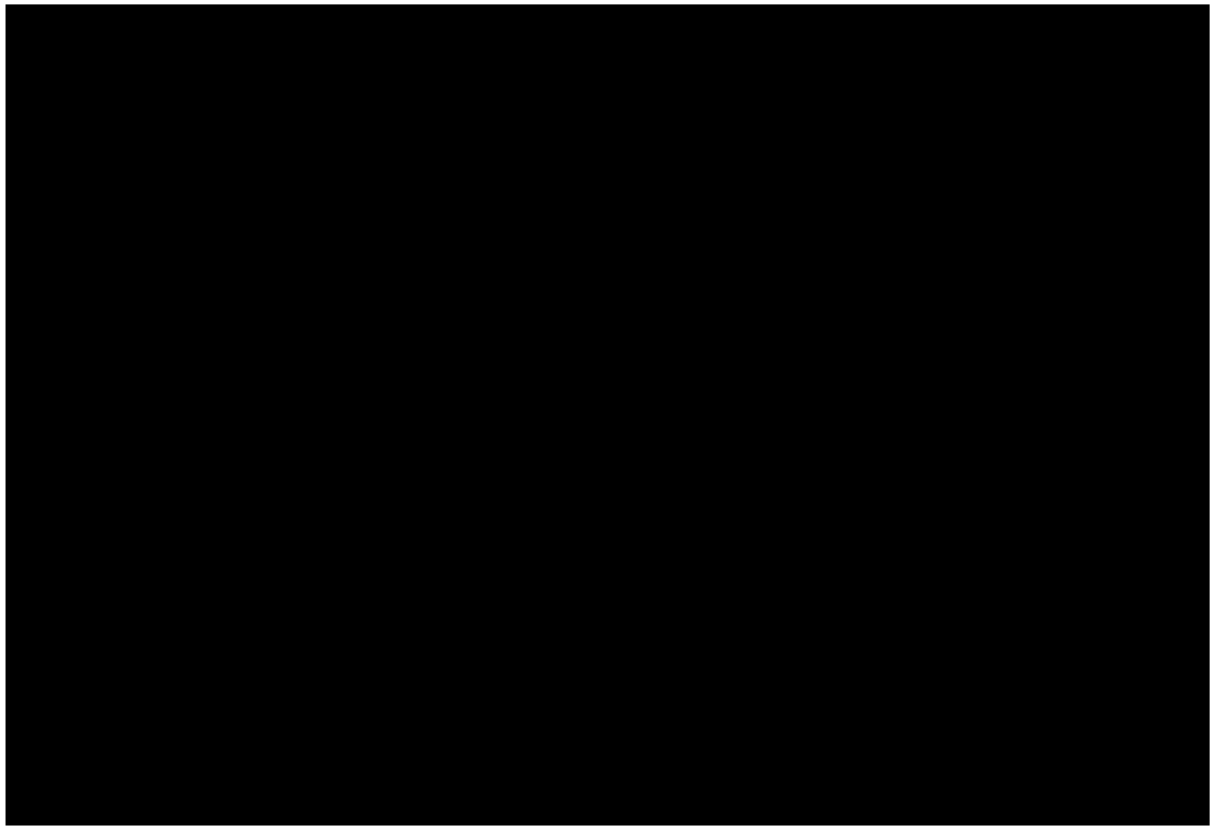
Zdroj: [1]

Obrázok 13: Scenár rovnakého rozdelenia medzi ramenami LONCA, R-GemOx (ChT) s následnej SCT a bez následnej SCT



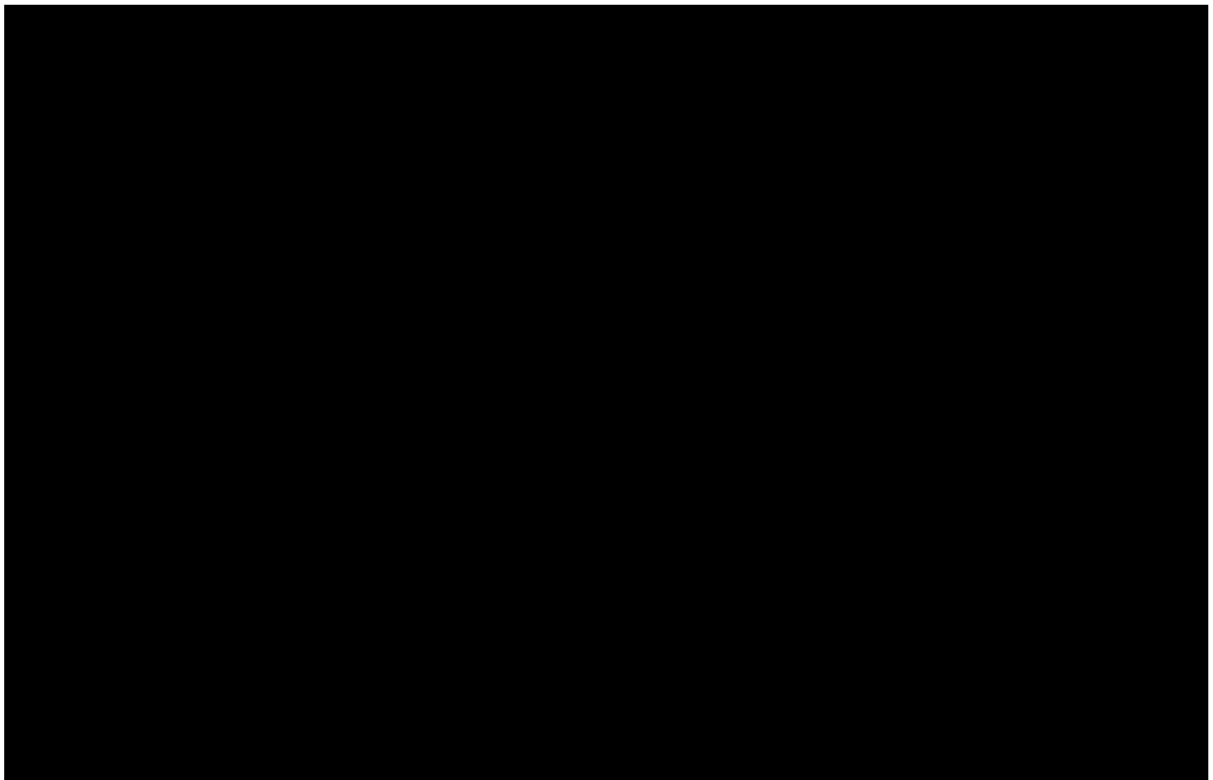
Zdroj: [1]

Obrázok 14: Prehľad parametrizácií v ramene R-GemOx (ChT) u pacientov bez následnej SCT v ukazovateli OS



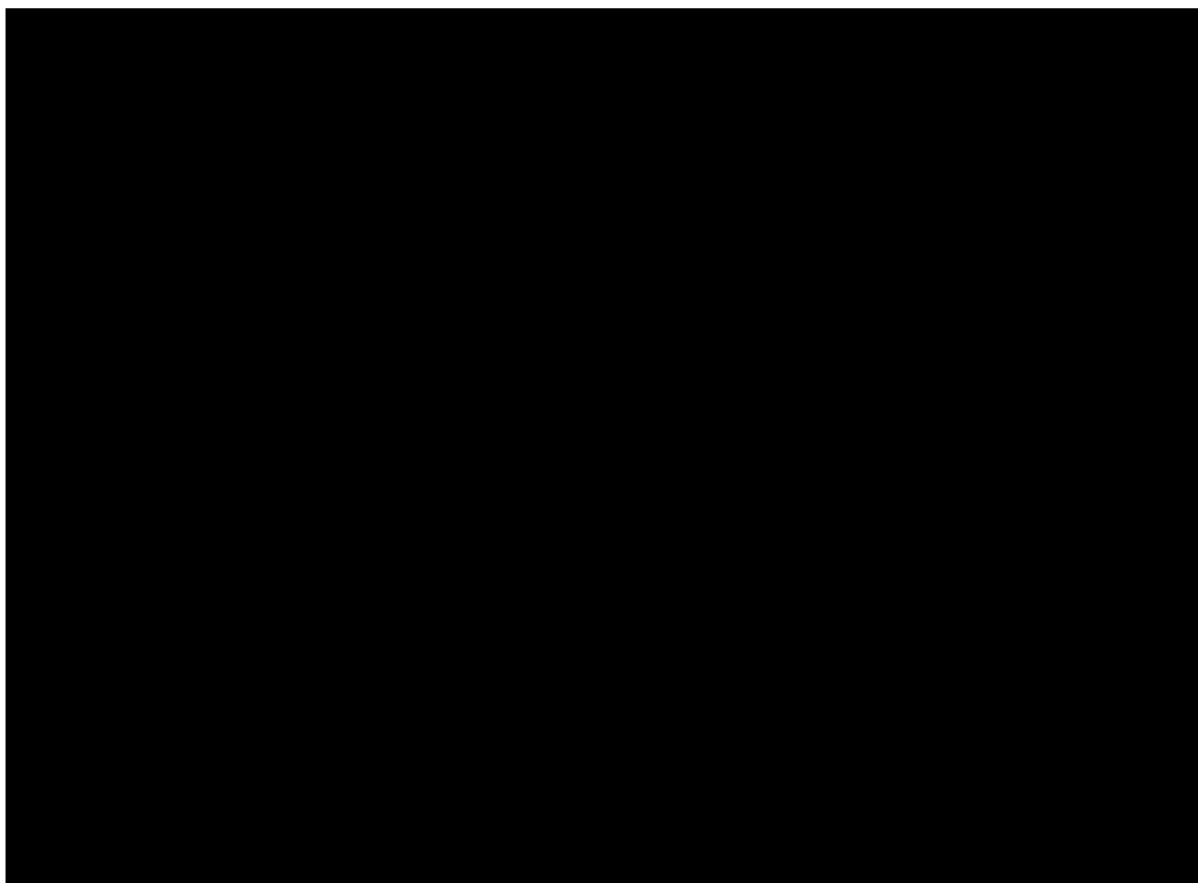
Zdroj: [1]

Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene R-GemOx (ChT) u pacientov s následnou SCT v ukazovateli OS



Zdroj: [1]

Tabuľka 18: Porovnanie KM kriviek v NIHO nastavení LONCA vs. ChT s SCT vs. ChT bez STC



Zdroj: [1]

Prežívanie bez progresie

Pre modelovanie PFS krivky v ramene LONCA DR extrapoluje KM dáta váženej populácie pomocou funkcie generalizovanej gamy, pretože podľa DR poskytla najlepšie vizuálne prispôsobenie a má najnižšie hodnoty AIC a BIC kritérií. Na obrázku nižšie je zobrazenie parametrických kriviek PFS LONCA (Obrázok 16).

Pre modelovanie PFS krivky DR predpokladá, že PFS HR je rovnaký ako OS HR odhadnutý v MAIC porovnaní. V ramene R-GemOx DR preto nadväzuje OS HR = 1,43 z MAIC analýzy na krivku PFS LONCA, čím predpokladá dodržania PH po celé modelované obdobie. Grafické znázornenie kriviek PFS LONCA a R-GemOx v základnom scenári DR je na obrázku nižšie (Obrázok 16).

V základnom scenári DR sa predpokladá, že pacienti sú vyliečení po piatich rokoch zotrvania v stave PFS. Títo pacienti majú následne rovnakú kvalitu života ako všeobecná populácia s mierne zvýšenou úmrtnosťou (SMR = 1,09, pozri vyššie v časti Celkové prežívanie).

V oboch ramenách je modelované PFS limitované tak, aby podiel pacientov v PFS nepresiahol podiel pacientov v modelovanom OS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, preferujeme použitie log-normálnej funkcie pre extrapoláciu krivky PFS. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** výber generalizovanej gama funkcie pre extrapoláciu PFS v ramene LONCA, preferujeme aplikovanie log-normálnej funkcie, ktorá predpokladá prežívanie zhodnejšie s klinickou praxou. Pri výbere funkcie generalizovanej gamy pre extrapoláciu PFS sa po približne ■ rokoch nenachádzali žiadni ľudia v danom stave PD. Podľa NICE EAG tento predpoklad nebol podložený dôkazmi. EAG teda uprednostnila

použitie log-normálnej funkcie [42, str. 440]. Po konzultácii s EAG DR v Anglicku akceptoval log-normálnu funkciu pre krivku PFS LONCA pre svoj základný scenár. Komisia NICE dospela k záveru, že log-normálny model je vhodný na modelovanie krivky PFS LONCA [21, str. 14]. V predložennom FEM pri výbere funkcie generalizovanej gamy pre krivku PFS sa v ■■■ roku v stave PD nachádza vyše ■■■ % pacientov, zatiaľ čo pri výbere log-normálnej funkcie takmer ■■■ % pacientov. Keďže okrem vysokého podielu pacientov v stave PFS DR predpokladá vyliečenie pacientov po piatom roku zotrvania v stave PFS, sme považovali nastavenie v základnom scenári za optimistické. Log-normálna krivka mala ako druhá najlepšie hodnoty AIC a BIC kritérií. Nastavenie sme kvôli uvedeným dôvodom zmenili v súlade s EAG, NICE a aktualizovaného základného scenára DR v Anglicku. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 6,3-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru.

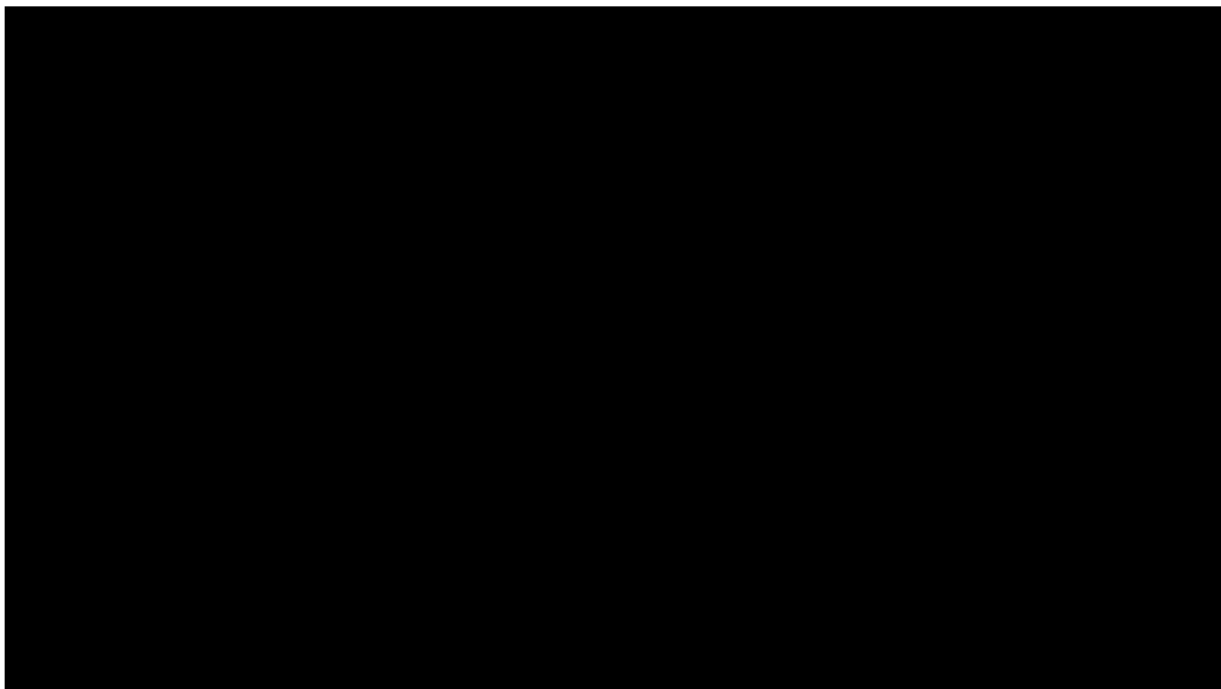
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie krivky PFS cez aplikovanie OS HR z MAIC porovnania na krivku PFS LONCA. Prístup bol akceptovaný aj NICE kvôli chýbajúcim alternatívnym možnostiam modelovania prínosu v PFS [21, str. 14]. Vzhľadom na to, že modelovanie sa spolieha na údaje o OS namiesto údajov o PFS a na absenciu klinických dôkazov potvrdzujúcich tento predpoklad, modelovanie krivky PFS R-GemOx považujeme za spojené s významnou neistotou. Predpoklad dodržania PH počas celého časového horizontu považujeme za výrazne neistý, pretože nebol podložený dôkazmi vzhľadom na absenciu komparatívneho porovnania LONCA vs. CHT ± IT v ukazovateli PFS.
- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad vyliečenia pacientov po piatich rokoch zotrvania v stave PFS. DR dodal údaje s mediánom sledovania 7,8 mesiaca ukazovateľa PFS u pacientov, ktorí užívali LONCA v štúdiu LOTIS-2. Po ■■■ roku KM krivka OS prestáva klesať a nadobúda plató, ktoré trvá ďalšie 2 roky u okolo ■■■ % pacientov (Obrázok 4). Predpoklad o vyliečení považujeme za možný vzhľadom na tieto údaje zo štúdie. DR predpokladá vyliečenie pacientov až po piatom roku, zatiaľ čo dáta naznačujú, že vyliečenie pacientov mohlo nastať po ■■■ roku na liečbe. Predpoklad považujeme vzhľadom na dáta za konzervatívny, ale odôvodnený, preto ho akceptujeme. NICE uvažoval nad nastavením, v ktorom sa pacienti vyliečia po 3 rokoch spoločne s aplikovaním vyššieho SMR, a vyhodnotil, že tieto 2 nastavenia nemajú zásadný dopad na výsledok [21].
- **Akceptujeme** spôsob limitácie krivky PFS krivkou OS.

Tabuľka 19: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS (vážená populácia LOTIS-2)

Funkcia	LONCA	
	AIC	BIC
Generalizovaná gama	163 (1)	170 (1)
Weibullova	187 (5)	191 (6)
Gompertzova	176 (4)	181 (4)
Exponenciálna	187 (6)	189 (5)
Lognormálna	172 (2)	177 (2)
Loglogistická	174 (3)	179 (3)

Zdroj: [1]

Obrázok 16: Prehľad extrapolácií v ramene LONCA v ukazovateli PFS



Zdroj: [1]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári modeluje účinnosť LONCA oproti R-GemOx v ukazovateľoch OS a PFS cez HR s predpokladaným zachovaním PH počas celého časového horizontu. DR tak predpokladá, že relatívny prínos LONCA časom nevypadá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Klinickí odborníci DR predpokladajú, že účinok liečby LONCA bude pokračovať aj po jej ukončení. Podľa odborníkov tomu svedčí fakt, že väčšina pacientov v štúdiu LOTIS-2 bola liečená maximálne 1 rok a v následnom sledovaní bol významný podiel pacientov mimo liečby [42, str. 185]. Dáta z LOTIS-2 sú podľa DR zrelé a nenaznačujú, že by LONCA časom strácala účinnosť [42, str. 130]. Vzhľadom na fakt, že štúdia LOTIS-2 bola jednoramenná štúdia, ktorej chýbalo komparatívne rameno pre porovnanie a validáciu tohto predpokladu, považujeme tento predpoklad za neistý, ako opisujeme v časti Prežívanie bez progresie. EAG ani NICE sa k vyprchaniu prínosu LONCA nevyjadřili.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil rovnaké hodnoty pre obe ramená uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20) v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie LOTIS-2. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov).

Pre výpočet AE DR použil priemernú disutilitu, ktorá vychádza zo štúdie LOTIS-2. Disutilita pre všetky AE bola v základnom scenári nastavená na hodnotu vo výške -0,045. Dĺžka trvania disutilít z dôvodu AE pochádza tiež zo štúdie. Na výpočet celkovej disutility z dôvodu AE sa použilo priemerné trvanie AE, percentuálny výskyt AE pre každú intervenciu zvlášť a priemerná disutilita z dôvodu AE. Vplyv AE na kvalitu života je zachytený ako jednorazová strata užitočnosti uplatnená v prvom cykle modelu.

Zníženie utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku DR používa metódu podľa Hernández Alava (2022), ktorá je odporúčaná metodikou NICE [49]. Ako zdroj údajov pre všeobecnú populáciu využíva dáta z dotazníka zdravia pre anglickú populáciu z roku 2014 [50].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, preferujeme použitie zdroj Ara a Brazier (2010) pre výpočet utilít všeobecnej populácie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité rovnakých utilít pre obe ramená. Utility zo štúdie LOTIS-2 boli nižšie, ako mali pacienti v štúdiách ZUMA-1 a JULIET v rovnakej indikácii (Tabuľka 20). Priemerný vek pacientov v týchto štúdiách bol však nižší (pod 60 rokov, 58 a 56 rokov v uvedenom poradí) [2, 3]. Pacienti v tejto indikácii majú však zvyčajne medián veku 64 rokov pri diagnóze ochorenia, ako tomu bolo v štúdiu LOTIS-2. Štúdiu LOTIS-2 preto považujeme za vhodný zdroj pre utility.
- **Akceptujeme** zdroje a spôsob výpočtu celkovej disutility z dôvodu AE, finálna hodnota disutility v každom ramene je však spojená s neistotou. V predloženom FEM je v ramene LONCA dekrement QALY kvôli disutilite ■■■ a v ramene R-GemOx ■■■. Tieto hodnoty sú oveľa vyššie ako dekrementy v NIHO hodnoteniach liekov Yescarta a Kymriah v rovnakej indikácii, kde bola aplikovaná dodatočná disutilita pri podaní CAR-T liečby (Yescarta ■■■) ako aj chemoterapie (Kymriah aj chemoterapia ■■■). Vzhľadom na povahu ochorenia považujeme tieto dekrementy QALY za zdroj neistoty.
- **Neakceptujeme** údaje o kvalite života z prieskumu zdravia pre anglickú populáciu, preferujeme použitie utilít všeobecnej populácie na základe Ara a Brazier (2010) [51], ktorú NIHO štandardne preferuje vo FEM. Zmena údajov zvýšila ICUR o 0,9-tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru. Pôvodné nastavenie by sme ponechali, ak by zmena mala zanedbateľný dopad na ICUR, ale kvôli rozdielu považujeme za vhodnejšie aplikovať Ara a Brazier (2010) pre konzistentnosť s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO.

Tabuľka 20: Hodnoty kvality života podľa stavu použité vo FEM a porovnané so štúdiami JULIET a ZUMA-1

Zdravotný stav	LOTIS-2	ZUMA-1 (axi-cel)	JULIET (tis-cel)
PFS	0,693	0,72	0,83
PD	0,637	0,65	0,71

Zdroj: [1]

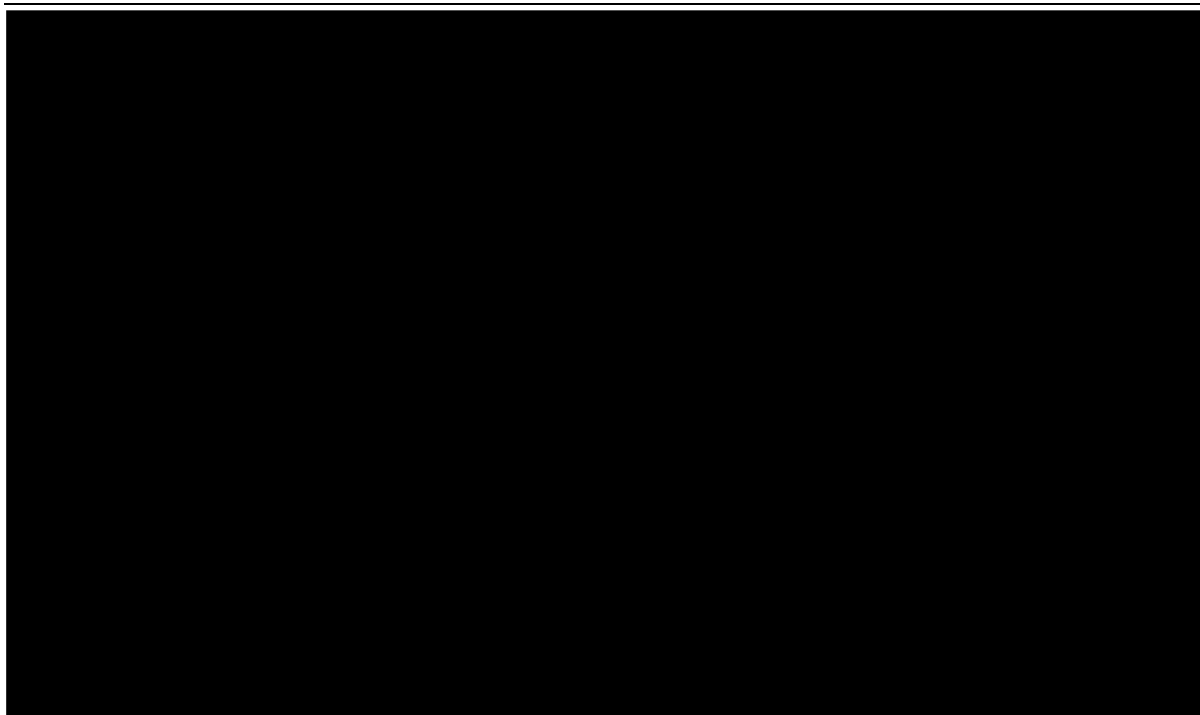
5.2.6. Náklady

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

K modelovaniu času na liečbe LONCA boli použité dáta váženej populácie pacientov zo štúdie LOTIS-2 s mediánom sledovania 7,8 mesiacov. V základnom scenári bola na extrapoláciu TOT LONCA použitá funkcia generalizovaná gama, ktorú preferoval DR na základe prispôsobenia krivky KM údajom (Obrázok 1) a najnižších hodnôt AIC a BIC kritérií (Tabuľka 21).

DR limitoval čas liečby LONCA na maximálne jeden rok. Na modelovanie TOT R-GemOx DR použil krivku PFS R-GemOx s predpokladom, že pacienti užívajú celých 6 liečebných cyklov R-GemOx, pokiaľ nesprogredujú. Modelované TTD v ramene LONCA v základnom scenári DR nebolo limitované modelovaným PFS.

Obrázok 17: Extrapolácia KM krivky času na liečbe LONCA (vážená populácia LOTIS-2)



Zdroj: [1]

Tabuľka 21: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TOT v ramene LONCA (celková populácia LOTIS-2)

Funkcia	AIC	BIC
Generalizovaná gama	545 (1)	554 (2)
Weibullova	547 (2)	553 (1)
Gompertzova	561 (3)	567 (4)
Exponenciálna	562 (4)	565 (3)
Lognormálna	584 (6)	590 (6)
Loglogistická	581 (5)	587 (5)

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnosti uvádza nižšie:

- **Neakceptujeme** maximálne trvanie liečby LONCA na 1 rok, preferujeme ju odstrániť, nakoľko nastavenie nie je v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením a SPC. Preferované nastavenie zvyšuje ICUR voči základnému scenáru o 0,5-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme** extrapoláciu TOT pomocou funkcie generalizovaná gama. Nastavenie považujeme za vhodné vzhľadom na priaznivý štatistický fit a klinickú plauzabilitu. Funkcia generalizovaná gama mala najlepšiu hodnotu AIC kritéria a druhú najlepšiu hodnotu BIC kritéria po Weibullovej funkcii. DR pre extrapoláciu TOT LONCA využíva KM dáta váženej populácie pacientov, kde žiadny pacient liečbu neužíval dlhšie ako 1 rok. KM dáta celkovej populácie LOTIS-2 však ukazujú, že po 12. mesiaci užívalo liečbu LONCA ■■■ % pacientov. Krivka podľa funkcie generalizovanej gamy predpokladá po 12. mesiaci na liečbe ■■■ % pacientov, zatiaľ čo Weibull ■■■ %. Krivka podľa funkcie Gompertz odhaduje ■■■ % pacientov na liečbe, čo je medzi generalizovanou gama a Weibullovou funkciou. Zmena funkcie na Weibullovu by v alternatívnom scenári znížila ICUR oproti základnému scenáru o 1,4-tisíc eur/QALY a zmena na Gompertz by v alternatívnom scenári znížila ICUR oproti základnému scenáru o 0,5-tisíc eur/QALY. Výber generalizovanej gama funkcie považujeme preto za klinicky plauzabilný vzhľadom dáta zo štúdie a predstavuje oproti výberu Gompertzovej a Weibull funkcie konzervatívnejší scenár vzhľadom na ICUR. Výber generalizovanej gama funkcie bol akceptovaný aj NICE EAG [44, str. 443]. DR dodal AIC a BIC kritériá pre extrapoláciu TOT pre celkovú populáciu, avšak nie váženú populáciu v ramene LONCA, čo považujeme za zdroj neistoty.

- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad, že všetci pacienti užívajú liečbu R-GemOx celých 6 cyklov, pokiaľ nesprogredujú (TOT krivka je rovnaká ako krivka PFS). Predpoklad môže byť spojený s neistotou, nakoľko liečba CHT ± IT je spojená s vyšším výskytom AE, čo môže mať vplyv na zotrvanie pacientov na liečbe. Ak by posledný cyklus R-GemOx neužíval žiadny pacient, ICUR by sa v alternatívnom scenári oproti základnému scenáru zvýšil o 1,8-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme**, že v modeli nebola krivka TTD LONCA limitovaná krivkou PFS, pretože modelované TOT bolo v každom cykle nižšie ako modelované PFS.

Náklady na lieky a dávkovanie

DR použil náklady na balenia LONCA a R-GemOx podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z 01/2024 a z podaných referenčných cien vykonateľných od 03/2024. V rámci R-GemOx pre rituximab použil DR rôzne jednotkové náklady pri podaní v ambulancii (769 eur za balenie podľa ZKL) a počas hospitalizácie (820 eur za balenie, podľa prieskumu DR).

Dávkovanie LONCA bolo nastavené podľa SPC a dávkovanie R-GemOx bolo nastavené podľa dávkovania režimu v anglickom NHS na 6 cyklov. Pre LONCA použil DR relatívnu intenzitu dávku (z angl. relative dose intensity, RDI) 98 % podľa štúdie LOTIS-2.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, nejde však o významnú zmenu výsledku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model, porovnali sme ich s údajmi k 05/2024 [52]. Zistili sme vyššiu aktuálnu úhradu pri oxaliplatine, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia má zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** použitú frekvenciu dávkovania aj RDI.
- **Akceptujeme s neistotou** 100 % zahrnutie nákladov na rituximab. Z predĺžení štúdie CORAL nie je jasné, v akej miere pacienti užívali v 3. línii rituximab alebo inú imunoterapiu. Konzultovaný klinický odborník uviedol, že rituximab užíva 100 % pacientov, nakoľko prínos rituximabu k záchrannnej liečbe je dokázaný a je to štandardný prístup k liečbe. Ak v predĺženiach CORAL neužívali všetci pacienti imunoterapiu, projektovanie prínosov za rameno R-GemOx môže byť podhodnotený. Náklady v ramene R-GemOx tento fakt nezohľadňujú, čo potenciálne nadhodnocuje náklady na R-GemOx a podhodnocuje prínosy R-GemOx v prospech LONCA.
- **Akceptujeme s neistotou** podávanie CHT ± IT počas 6 cyklov podľa odporúčaní NHS. Slovenské odporúčania pre podávanie režimu R-GemOx nie sú k dispozícii.

Náklady na následnú liečbu

DR do následnej liečby zahrnul CHT ± IT, AutoSCT, AlloSCT, CAR-T liečbu a BSC (z angl. best supportive care, podporná liečba). Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu v oboch ramenách DR vychádzal z prieskumu medzi dvoma lekármi z NOÚ a Kliniky hematológie a transfuziológie Jesseniovej LFUK a UN v Martine.

Pre výpočet nákladov na CHT ± IT v následnej liečbe DR použil celkové náklady vypočítané v ramene R-GemOx, kde predpokladal, že pacienti budú užívať R-GemOx všetkých 6 dvojtyždňových liečebných cyklov (12 týždňových modelových cyklov) (Tabuľka 22). Pre výpočet nákladov na AutoSCT a AlloSCT DR vychádzal z priemeru základnej sadzby NOÚ a všeobecných nemocníc úrovne 4 a relatívnych váh DRG (v angl. diagnosis-related group, klasifikačný systém hospitalizačných prípadov podľa skupiny súvisiacich diagnóz) za rok 2023. Náklady na podanie CAR-T liečby DR vypočítal pomocou výpočtu na celkové podanie CAR-T z hodnotení NIHO č. 21B a 23 [2, 3]. DR nepočítal s nákladmi na pixantrón, ktorý by podľa jeho prieskumu malo v následnej liečbe užívať ■ – ■ % pacientov. Tieto percentá rozdelil medzi ostatné následné liečby. DR nepočíta s nákladmi na BSC.

Tabuľka 22 Podiely a náklady následnej liečby podľa liečebného ramena v základnom scenári DR

Liečivo	LONCA	R-GemOx	Celkové náklady na liečbu
CHT ± IT	65%	66%	11 968 €*
AutoSCT	2%	3%	47 152 €
AlloSCT	4%	4%	84 485 €
CAR-T bunková liečba (priemer)	5%	19%	328 221 €
Bez liečby (resp. BSC)	24%	8%	-

*údaj z predloženého FEM, mierne sa odlišuje od údaju vo FER

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, preferujeme použitie rovnakého zastúpenia CAR-T terapií v následnej liečbe. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** rozdielne podiely CAR-T liečob v ramenách. V následnej liečbe pri konzultácii s odborníkmi boli zistené zásadné nezrovnalosti v predloženom nastavení DR. Konzultovaný odborník predpokladala rovnaké zastúpenie CAR-T terapií v následnej liečbe medzi ramenami vo výške 10 – 20 %. Rovnako jeden z lekárov, ktorý sa zúčastnil prieskumu DR, predpokladal rovnaké zastúpenie CAR-T liečby v následnej liečbe medzi ramenami vo výške 10 %. Druhý lekár, ktorý sa zúčastnil prieskumu, predpokladal zastúpenie vo výške 25 % po R-GemOx a 0 % po LONCA. Z indikačného obmedzenia a odpovedí odborníkov sme usúdili, že CAR-T liečba môže byť indikovaná v následnej liečbe. Z konzultácií sme nenašli klinický ani iný dôvod, prečo by pomer zastúpenia mal byť rozličný medzi ramenami. Nastavili sme preto rovnaké zastúpenie CAR-T medzi ramenami. Odborníci uvádzali, že aj pri indikovaní CAR-T liečby v následnej liečbe, pacienti sa nemusia dostať k liečbe z kapacitných dôvodov, nakoľko iba limitovaný počet centier je schopných túto liečbu podať. Zastúpenie CAR-T v následnej liečbe sme preto v oboch ramenách nastavili na 10 %. Zmena nastavenia viedla k zvýšeniu ICUR o 50,7-tisíc eur/QALY. Dopad na ICUR ovplyvňuje najmä nastavenie na rovnakú hodnotu medzi ramenami, zvolená hodnota má nižší vplyv.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na CAR-T liečbu. Náklady na CAR-T tis-cel a axi-cel sme upravili na neverejnú výšku úhrady z verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa zmluvy s držiteľmi registrácie liekov Kymriah (uplatňujeme výšku úhrady ■■■ eur) a Yescarta (uplatňujeme výšku úhrady ■■■ eur). Táto zľava vyplýva zo Zmlúv o podmienkach úhrady liekov Kymriah a Yescarta (MEA, angl. managed entry agreement). Pri úprave nákladov sme aktualizovali aj výpočet nákladov na podanie liekov Kymriah a Yescarta podľa aktuálnych základných sadzieb a relatívnych váh DRG [53, 54] (pozri Tabuľka 24 a Tabuľka 25). Vo FEM bol následne aplikovaný priemerný náklad týchto dvoch liekov (Tabuľka 23). Úprava celkových nákladov na CAR-T liečbu viedla k zvýšeniu ICUR o ■■■ eur/QALY.
- **Akceptujeme** zastúpenie ostatných následných liečob. Nastavenie je spojené s neistotou. Z konzultácií k tomuto hodnoteniu, ako aj z predchádzajúcich konzultácií s odborníkmi k hodnoteniu liekov Yescarta a Kymriah vyplynulo, že zastúpenie AutoSCT v následnej liečbe sa medzi pracoviskami môže líšiť. Konzultovaný odborník v hodnotení lieku Kymriah napríklad uviedol, že AutoSCT sa v 4. a ďalších líniiach už nepodáva. Podobný predpoklad mala aj konzultovaná odborníčka, ktorá predpokladala, že v následnej liečbe sa nepodáva ani AlloSCT. Ďalší odborník predpokladal 1 % zastúpenie AutoSCT a 5 % zastúpenie AlloSCT.
- **Akceptujeme** rozrátanie pixantrónu medzi ostatné liečby na základe odpovede klinického odborníka, ktorý uviedol, že pixantrón v priebehu roka nebude dostupný na trhu.
- **Akceptujeme** použitie celkových nákladov na CHT ± IT v následnej liečbe podľa celkových nákladov v ramene R-GemOx.
- **Akceptujeme** nezahrnúť náklady na BSC, nakoľko predpokladáme, že zahrnutie týchto nákladov by malo zanedbateľný dopad na výsledok.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na AutoSCT a AlloSCT. Náklady sme upravili podľa aktuálnych základných sadzieb a relatívnych váh DRG [53, 54] (Tabuľka 23). Úprava nákladov na SCT viedla k zvýšeniu ICUR o 0,1-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 23: Podiely a náklady následnej liečby podľa liečebného ramena v NIHO nastavení

Liečivo	LONCA	R-GemOx	Celkové náklady na liečbu
CHT ± IT	65%	66%	9 360 €
AutoSCT	2%	3%	44 766 €
AlloSCT	4%	4%	52 115 €
CAR-T bunková liečba (priemer)	10%	10%	■ €
Bez liečby (resp. BSC)	19%	17%	-

Zdroj: [1]

Tabuľka 24: Aktualizované náklady na CAR-T liečbu liekom Yescarta

Celkové náklady		Náklady na výkon/liečbu	Koeficient zo ZUMA-1
1. Leukaferéza	3 389 €	2 338 € (DRG R61G) + pripočítateľná položka leukaferéza (v súlade s liekom Kymriah) s kódom 8r171.1 v sume 737,71 €	1,102
2. Lymfodeplečná terapia	2 993 €	2 338 € (DRG R61G)	1,019
		599 € (úhrada za CyF + Flu)*	
3. Axi-cel	■ €	■ € (liek YESCARTA)	
		10 257 € (DRG R61A)	
4. Opakované podanie axi-celu (nepredpokladá sa v hodnotení lieku Yescarta)	- €	2 338 € (DRG R61G)	0,00%
		10 257 € (hospitalizácia/podanie axi-cel)	
SPOLU		■ €	

*CyF + Flu – cyklofosamid + fluradabín, náklad nebol aktualizovaný

Zdroj: Vlastný výpočet podľa hodnotenia NIHO č. 23 [3]

Tabuľka 25: Aktualizované náklady na CAR-T liečbu liekom Kymriah

Výkon	Náklady
1. Leukaferéza (hospitalizácia DRG R61G, trvanie 1-11 dní) + pripočítateľná položka leukaferéza s kódom 8r171.1 v sume 737,71 €	3 075 €
Bridging chemoterapia (hospitalizácia DRG R61G, trvanie 1-11 dní)	2 338 €
2. hospitalizácia s lymfodeplečnou chemoterapiou (CyF + Flu 599 €*, v súlade s liekom Yescarta) u 2,5% pacientov ako samostatná hospitalizácia	73 €
3. hospitalizácia s podaním lieku Kymriah v predpokladanom trvaní 30 dní (z toho u 97,5% pacientov vrátane lymfodeplécie)	8 713 €
Medzisúčet 2. + 3. lymfodeplécia a podanie lieku Kymriah	8 786 €
Spolu (okrem lieku KYMRIAH)	14 199 €
KYMRIAH	■ €
CELKOVO SPOLU	■ €

*CyF + Flu – cyklofosamid + fluradabín, náklad nebol aktualizovaný

Zdroj: Vlastný výpočet podľa hodnotenia NIHO č. 21B [2]

Ostatné náklady

DR modeloval náklady na podanie v ramene LONCA aj R-GemOx. V oboch ramenách počítal s nákladmi na ambulantné podanie. V ramene R-GemOx zároveň predpokladá, že 55 % pacientov bude hospitalizovaných pri podaní liečby na základe odpovedí ■ lekárov. DR tiež zahrnul v ramene LONCA súbežné užívanie dexametazónu počas prvých troch dní liečby.

DR modeloval náklady na liečbu a monitoring v jednotlivých zdravotných stavoch. V stave PFS uvažoval rôzne náklady počas liečby a po ukončení liečby. DR nastavil ukončenie monitoringu po 2 rokoch v stave PFS. DR počítal s nákladmi na hospitalizáciu v terminálnom štádiu u všetkých pacientov v stave smrť.

DR pri modelovaní nákladov na AE aplikoval náklady na hospitalizácie špecificky podľa AE. V prípade R-GemOx tieto náklady aplikoval v plnej výške u pacientov, ktorí neboli hospitalizovaní z dôvodu podania liečebného režimu. Pri už hospitalizovaných pacientoch zohľadnil v prípade výskytu AE iba relevantné pripočítateľné položky.

DR pre určenie nákladov na výkony a ambulantné podanie použil Databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva, pri nákladoch súvisiacich s hospitalizáciami aplikoval DR relatívnu váhu z DRG skupiny a priemernú základnú sadzbu nemocníc 4. úrovne ako aj špecializovaných onkologických ústavov za rok 2023.

Pre určenie typov a frekvencií výkonov a hospitalizácií DR použil výsledky interného prieskumu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- **Neakceptujeme** použité jednotkové náklady na hospitalizácie. Aplikovali sme základnú sadzbu pre daný typ nemocníc pre rok 2024 ako aj aktualizované relatívne váhy pre rok 2024 [53, 54]. Úprava zvýšila ICUR o 0,2-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** podiel pacientov, ktorým má byť podaný režim R-GemOx počas hospitalizácie. Použili sme priemer odpovedí odborníkov DR a odborníka konzultovaného NIHO. Odborník pre NIHO uviedol 37 % pacientov hospitalizovaných pri liečbe chemoterapiou. Úprava zvýšila ICUR o 2-tisíc eur/QALY.
- **Akceptujeme s neistotou**, že DR nemodeloval podanie LONCA počas hospitalizácie. Konzultovaný odborník pre NIHO uviedol, že predpokladá 10 % hospitalizovaných pacientov, druhý konzultovaný odborník uviedol, že predpokladá hospitalizácie iba z dôvodu AE. V SPC lieku Zynlonta sa potreba hospitalizácie pri podaní neuvádza.
- **Akceptujeme** zvyšné údaje a nastavenia. DR v žiadosti poskytol neverejné podklady s podrobným rozpisom všetkých nákladových položiek aj so zdrojmi, náklady bolo preto možné dostatočne zhodnotiť.
- **Neakceptujeme** náklad na hospitalizáciu v terminálnom štádiu, aktualizovali sme ho podľa základnej sadzby pre daný typ nemocníc pre rok 2024 a relatívnych váh pre rok 2024 [53, 54]. Zmena mala zanedbateľný dopad na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú. DR predpokladá normálne rozdelenie váhy pre výpočet nákladov na LONCA. Pre výpočet nákladov na R-GemOx DR nepredpokladá žiadne rozdelenie BSA, pre výpočet aplikuje iba priemernú plochu povrchu tela (v angl. BSA, body surface area).

Tabuľka 26: Porovnanie nákladov na podanie podľa výpočtu DR vs. NIHO nastavenia

Liečba	Náklady DR základný scenár	Náklady NIHO nastavenie
LONCA (1. a 2. podanie)*		
LONCA 3.+ podanie*		
R-GemOx		

*s aplikáciou RDI

Zdroj: Vlastný výpočet podľa FEM a [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- **Neakceptujeme** použitie normálneho rozdelenia váhy. Preferujeme aplikovať log-normálne rozdelenie pre výpočet nákladov na LONCA, nakoľko váha bežnej populácie má log-normálne rozdelenie. Úprava znížila ICUR o 0,3-tisíc eur/QALY.
- **Neakceptujeme** použitie priemernej BSA. Keďže BSA úzko súvisí s hmotnosťou, rovnako aplikujeme log-normálne rozdelenie v populácii (pozri bod vyššie). Úprava znížila ICUR o 0,3-tisíc eur/QALY.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri prínosoch a pri všetkých nákladoch okrem nákladov na lieky a ich podanie (vrátane následnej liečby).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Model fungoval spoľahlivo, nejasnosti vyplynuli najmä z neaktualizovaných informácií vo FER (AIC/BIC, Obrázky k extrapoláciám).

Oceňujeme, že v žiadosti DR poskytol neverejné podklady s podrobným rozpisom všetkých nákladových položiek aj so zdrojmi.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 27). LONCA pri úhrade 18 390,82 eur je v základnom scenári DR nákladovo efektívny voči R-GemOx s hodnotou ICUR 48 099 eur/QALY.

Prahová hodnota ICUR je 59,9-tisíc eur/QALY (aktualizovaná hodnota pre rok 2024).

Tabuľka 27: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	LONCA	R-GemOx
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY	■	■
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
spolu	■	■
Náklady	■	xxx
PFS lieky	■	■
PFS podanie liekov	■	■
AE	■	■
PD lieky s podaním	■	■
Monitoring PFS a PD	■	■
Koniec života	■	■
spolu	■	■
LONCA vs. R-GemOx	■	■
Inkrementálne QALY	■	■
Inkrementálne náklady	■	■
ICUR		48 099 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota*		59 928 €/QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že LONCA je nákladovo efektívny voči komparátoru R-GemOx pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:

- Limitácia celoživotného časového horizontu na maximálne 100 rokov veku pacientov.
- Krivka OS v ramene LONCA je extrapolovaná pomocou log-normálnej funkcie.
- Krivka OS v ramene R-GemOx extrapoluje KM dáta z predĺžení štúdie CORAL a zohľadňuje podiel pacientov s Auto/AlloSCT v následnej liečbe podľa slovenskej praxe. Extrapolácia je vykonaná pomocou funkcie generalizovaná gama pre R-GemOx s SCT aj bez SCT.
- Krivka PFS v ramene LONCA je extrapolovaná pomocou log-normálnej funkcie.
- Zdroj utilít všeobecnej populácie je z publikácie Ara a Brazier (2010).
- Užívanie LONCA nie je limitované na 1 rok.
- Náklad na oxaliplatinu je aktualizovaný podľa úhrady v ZKL k 04/2024.
- Zastúpenie CAR-T terapií v následnej liečbe medzi ramenami je rovnaké.
- Náklad na CAR-T lieky Kymriah a Yescarta sú aktualizované podľa dohodnutej úhrady v MEA zmluve. Náklady na podanie CAR-T liekov sú aktualizované podľa nových relatívnych váh a základných sadzieb za rok 2024.
- Náklady na AutoSCT a AlloSCT sú aktualizované podľa nových relatívnych váh a základných sadzieb za rok 2024.
- Náklady za hospitalizácie sú aktualizované podľa nových relatívnych váh a základných sadzieb za rok 2024.
- Podiel hospitalizovaných pacientov pri podaní R-GemOx bol upravený na základe konzultácie s odborníčkou v klinickej onkológii.
- Výpočet nákladov na LONCA a R-GemOx zohľadňuje log-normálne rozdelenie váhy a BSA.
- Náklady na hospitalizáciu v terminálnom štádiu sú aktualizované podľa nových relatívnych váh a základných sadzieb za rok 2024.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení farmako-ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 28), **LONCA nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade voči komparátoru R-GemOx.**

Podľa NIHO nastavenia dosahuje LONCA ICUR vo výške ■■■ eur/QALY.

Prahová hodnota ICUR je 59,9-tisíc eur/QALY.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne (ÚZP) za jedno balenie Zynlonta v indikácii pacientov s R/R DLBCL alebo HGBL maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 18 390,82 eur.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2 a analyzovaná v časti 5.4.

Tabuľka 28: Výsledky farmako-ekonomického modelu s nastaveniami podľa NIHO

Výsledky	LONCA	R-GemOx
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
pred progresiou	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■
zníženie kvôli NÚ	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■

Náklady		xxx
PFS lieky		
PFS podanie liekov		
AE		
PD lieky s podaním		
Monitoring PFS a PD		
Koniec života		
spolu		
LONCA vs. R-GemOx		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR		
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota *		59 928 €/QALY

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 kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 29: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL
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 pri použití nákladovo efektívnej úhrady nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých je výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- Projektovanie prínosu LONCA pomocou predložených údajov z MAIC od DR je spojené s rizikom, že pacienti v slovenskej praxi budú mať horšiu prognózu alebo iný efekt liečby ako boli pozorované medzi populáciami v MAIC. KM údaje z MAIC odrážajú prežívanie iba u mladších pacientov. Väčšina pacientov s DLBCL a HGBL je však v klinickej praxi staršia ako populácie z MAIC. Účinnosť v ramene LONCA tak môže byť nadhodnotená v porovnaní s klinickou praxou.
- Projektovanie prínosu LONCA na základe dát zo štúdie LOTIS-2 v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku. Vzhľadom na požadované IO očakávame, že v klinickej praxi na Slovensku bude populácia liečená LONCA v horšom zdravotnom stave než populácia zo štúdie LOTIS-2, čo môže nadhodnocovať pozorovaný efekt liečby v štúdiu v porovnaní s klinickou praxou.
- Predpoklad dodržania PH pri modelovaní PFS, modelovanie PFS na základe OS HR z MAIC a nezohľadnenie vyprchania prínosu v PFS.
- Zloženie liečby a zastúpenie jednotlivých režimov CHT ± IT v MAIC môže byť odlišné od praxe na Slovensku, tieto rozdiely považujeme za limitáciu a zdroj neistoty.
- Krivka TOT R-GemOx je rovnaká ako PFS R-GemOx, nezohľadňuje tak ukončenie liečby pred progresiou.
- Náklady na komparátor zahŕňajú náklady na rituximab, pričom nie je jasné, v akej miere pacienti v štúdiu CORAL užívali v 3. línii rituximab alebo inú imunoterapiu. Projektovanie prínosov za rameno R-GemOx môže byť podhodnotený, čo nie je zohľadnené v nákladoch.

- Zahrnutie AutoSCT v následnej liečbe podľa prieskumu DR napriek tomu, že podľa niektorých odborníkov AutoSCT už v 4. a ďalších líniách na Slovensku neprebíha.
- Podávanie režimu R-GemOx počas 6 cyklov na základe zahraničných odporúčaní.
- Podiel pacientov hospitalizovaných pri liečbe liekom Zynlonta.
- Nízke disutility z AE v oboch ramenách.

V nastavení NIHO však zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- Použitie populácií, ktoré vstupovali do MAIC pre modelovanie, môže kvôli nezohľadneniu rôznych charakteristík populácií potenciálne podhodnotiť účinnosť LONCA voči CHT ± IT.
- Vyliečenie pacientov až po 5 rokoch.

Všetky zdroje neistoty sú podrobnejšie diskutované v časti 5.2.

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 dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu lieku Zynlonta v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ až ■■■ eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ až ■■■ eur.

Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a vývoja penetrácie trhu.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2024 – 2028. Kategorizáciu lieku Zynlonta predpokladá na 1.11.2024. Za je najskorší možný termín zaradenia do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty považujeme 1.9.2024. Túto zmenu sme vykonali už v základnom scenári DR pre jednoduchšie porovnanie výsledkov modelovania.

Náklady na liečbu a trvanie liečby

Pre LONCA DR aplikuje požadovanú úhradu vo výške 18 390,82 eur za balenie. Dávkovanie preberá z FEM, počet ampuliek vychádza z normálneho rozdelenia váhy pacientov so zohľadnením odpadu. V závislosti od rôzneho dávkovania je priemerný počet ampuliek odlišný pre cyklus 1 & 2 (1,71) a pre cyklus 3 a viac (1,0). DR aplikuje RDI 98 % v súlade s FEM. Na rozdiel od FEM DR nepredpokladá náklady na súbežnú liečbu dexametazónom. Zotrvanie na liečbe DR modeluje podľa TOT krivky z FEM pre LONCA.

Pre CHT ± IT DR aplikuje náklady a dávkovanie režimu R-GemOx. Náklady na lieky vo výške 833 eur za cyklus počíta ako vážený priemer nákladov na R-GemOx počas hospitalizácie (820 eur za cyklus u 55 % pacientov) a počas ambulantného podania (849 eur za cyklus u 45 % pacientov). DR aplikuje RDI 100 %. Zotrvanie na liečbe DR modeluje podľa TOT krivky z FEM pre R-GemOx.

DR v modeli zohľadňuje náklady na podanie LONCA aj R-GemOx, tieto sme pre porovnateľnosť upravili už v základnom scenári. V súlade s FEM modeluje v ramene LONCA náklady na ambulantné podanie vo výške 14,66 eur na cyklus, v ramene R-GemOx modeluje náklady na podanie počas hospitalizácie vo výške 2 800 eur za cyklus u 55 % pacientov a náklady na ambulantné podanie vo výške 40 eur na cyklus u 45 % pacientov. V analýze dopadu na rozpočet v hodnoteniach štandardne nepočítame s nákladmi na podanie. Zohľadňujú sa iba v prípade, že ide o značne vysoké náklady a tiež v prípade, že medzi liečbami sú v nákladoch na podanie výrazné rozdiely. V tomto prípade je výrazný rozdiel spôsobený relatívne vysokým podielom pacientov, ktorým je CHT ± IT podaná počas nákladnej hospitalizácie. V predloženom dopade na rozpočet preto zahrňame náklady na hospitalizácie, ale nie náklady na ambulantné podanie. Pre porovnateľnosť s nastavením NIHO náklady na ambulantné podanie nezahrňame už v základnom scenári DR.

Model dopadu na rozpočet používa týždňové cykly.

Počet pacientov začínajúcich liečbu

DR odvodil počet vhodných pacientov na liečbu z publikácie Ladická a Chudej (2022) [55]. Publikácia uvádza 257 pacientov liečených ročne (nie je uvedené za aký rok), pacienti sú ďalej rozdelení podľa líniivosti liečby. DR predpokladal 257 liečených pacientov v roku 2021 a aplikoval naň medziročný nárast 1 % podľa údajov o projektovanom náraste incidencie v diagnóze C83 v rokoch 2023 – 2028 z Národného onkologického registra. DR tak pre rok 2024 odvodil 265 liečených pacientov, ktorých ďalej rozdelil do línií liečby podľa podielov v publikácii Ladická a Chudej (2022) [55] (Tabuľka 30). Medzi pacientov vhodných na inovatívnu liečbu zaradil DR 26 pacientov už podstupujúcich liečbu v tretej a vyššej línii v danom roku a tiež 12 pacientov, ktorí po progresii v druhej línii v doterajšej praxi bez dostupnej inovatívnej liečby ďalšiu liečbu nedostali. Spolu teda DR predpokladá 38 pacientov vhodných na inovatívnu liečbu v tretej a vyššej línii. Z nich v tretej línii má byť 24 pacientov (62 %) vhodných na liečbu CAR-T podľa údajov v hodnoteniach CAR-T liečby (Kymriah: ID 26433, Yescarta: ID 26774) a zvyšných 14 pacientov DR považuje za vhodných na liečbu LONCA.

Zároveň, ako je uvedené v časti 3.8, DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.1 uviedol, že za pacientov nevhodných na CAR-T terapiu považuje aj pacientov, u ktorých v čase indikácie liečby liekom Zynlonta nie je možné začať CAR-T bunkovú liečbu z iných ako klinických dôvodov. DR uviedol, že môže ísť o prípady, kedy pacient je síce indikovaný na CAR-T liečbu, ale nemôže ju zahájiť z výrobných alebo logistických dôvodov, CAR-T liečba nie je dostupná alebo pacient rýchle sprogreduje pred podaním CAR-T liečby. V prípade, že DR chce ďalej pracovať so širšou definíciou pacientov nevhodných na liečbu CAR-T, považujeme za potrebné adekvátne upraviť požadované IO (viac v časti 3.8).

DR dodatočne v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uviedol, že považuje za vhodných na liečbu LONCA aj pacientov, ktorí sprogredujú po liečbe CAR-T do štvrtej línie. Na základe publikovaných údajov z troch štúdií [56, 57, 58] predpokladá 67 % takýchto pacientov. Spolu má byť vhodných pacientov na liečbu LONCA 30 pacientov¹⁴.

Tabuľka 30: Rozdelenie liečených pacientov podľa líniivosti a vhodnosti na liečbu 2024 podľa DR

Riadok	Skupina pacientov	Počet	Podiel	Zdroj
a	Počet liečených pacientov spolu	265	15%	Ladická a Chudej (2022) [55]
b	Z toho v prvej línii	186	70%	
c	Z toho v druhej línii	53	20%	
d	z toho progresia (v minulosti ďalej neliečení)	12	23%	
e	Z toho v tretej a vyššej línii	26	10%	
f=d+e	Spolu 3L+ vhodní na inovatívnu liečbu	38	-	
g	Z toho CAR-T v 3L	24	62%	Hodnotenia žiadostí CAR-T liekov
h	Z toho sprogredovaní do 4+L	16	67%	Odpoveď DR na žiadosť č.1 [56, 57, 58]
i	Z toho vhodní na liek Zynlonta v 3L	14	38%	dopočet do 100% pacientov r. f
j=h+i	Spolu všetci vhodní na liek Zynlonta 3+L	30¹⁵	-	-

Pozn.: 3+L/4+L – tretia/štvrtá a vyššia línia liečby

Zdroj: FER, žiadosť o súčinnosť č. 1

V prípade pacientov vhodných na liečbu LONCA v tretej línii DR predpokladá 100 % penetráciu trhu v treťom roku, s postupným nábehom (Tabuľka 32). V roku 2024 predpokladá 7 % penetráciu zrejme z dôvodu neskorého vstupu do ZKL v 11/2024. Pri posune vstupu do ZKL v 07/2024 sme pomerovo zvýšili počet pacientov v roku 2024 s penetráciou trhu podľa roku 2025 (14 pacientov / 12 mesiacov * 4 mesiacov v ZKL * 79 % = 4 pacienti).

¹⁴ DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 uvádza, že z pacientov sprogredovaných do štvrtej línie len 56 % pacientov je vhodných na liečbu LONCA. Pre konzistentnosť a analýzu v ďalších častiach dokumentu sme tento údaj považovali za penetráciu trhu a počítame s ním až v tabuľke (Tabuľka 31).

¹⁵ Počet sa nezhoduje v počtom vo FER, keďže po odpovedi na žiadosť o súčinnosť DR uviedol, že počíta aj s pacientmi progredujúcimi po liečbe CAR-T, ktorých sme následne doplnili.

V prípade pacientov v štvrtej línii progresie po liečbe CAR-T DR predpokladá 56 % pacientov vhodných na liečbu (plná penetrácia). Nástup pacientov v tejto línii DR predpokladá až v roku 2026 a plnú penetráciu trhu v roku 2028. Výsledný počet nových pacientov začínajúcich liečbu v uvádza (Tabuľka 31).

Tabuľka 31: DR - počet nových pacientov na Zynlonta

	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti v 3L+ bez CAR-T	14	14	14	14	14
Penetrácia trhu	7%	79%	100%	100%	100%
Pacienti na Zynlonta v 3L+ bez CAR-T	1	11	14	14	14
Pacienti v 4L+ bez CAR-T	16	16	16	16	16
Penetrácia trhu	0%	0%	25%	44%	56%
Pacienti na Zynlonta v 4L+ po CAR-T	0	0	4	7	9
Spolu noví pacienti - vstup do ZKL 11/2024	1	11	18	21	23
Spolu noví pacienti - vstup do ZKL 09/2024	4	11	18	21	23

Pozn.: 3+L/4+L – tretia/štvrtá a vyššia lúnia liečby

Zdroj: FER, odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 1

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 32, Tabuľka 33). DR vo výsledku neoddelil náklady na lieky a ich podanie (relevantné len v prípade komparátora). Tieto údaje sme v tabuľkách nižšie oddelili pre konzistentnosť s inými hodnoteniami a tiež pre lepšie porovnanie s nastavením NIHO (časť 6.3.2).

Tabuľka 32: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	4	11	18	21	23
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	2	3	4	5
Počet pacientov spolu	4	13	21	25	28
Náklady na Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie) - hrubý dopad	225 910 €	1 030 878 €	1 638 106 €	1 987 181 €	2 201 751 €
Náklady na nahrádzanú liečbu - CHT ± IT (R-GemOx)	10 816 €	42 928 €	68 130 €	81 211 €	89 520 €
Náklady na podanie CHT ± IT (hospitalizácie)	20 245 €	80 350 €	127 522 €	152 007 €	167 559 €
Čistý dopad lieku Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie)	194 850 €	907 600 €	1 442 454 €	1 753 963 €	1 944 672 €

*vstup do ZKL 1.9.2024

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

Tabuľka 33: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	11	16	20
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	3	4
Počet pacientov spolu	11	19	24
Náklady na Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie) - hrubý dopad	909 052 €	1 418 709 €	1 891 117 €
Náklady na nahrádzanú liečbu - CHT ± IT (R-GemOx)	39 665 €	59 171 €	77 371 €
Náklady na podanie CHT ± IT (hospitalizácie)	74 243 €	110 753 €	144 820 €
Čistý dopad lieku Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie)	795 143 €	1 248 786 €	1 668 926 €

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

Náklady na liečbu a trvanie liečby

Neakceptujeme odvodenie nákladov na liečbu.

- **Neakceptujeme** výpočet počtu spotrebovaných ampuliek LONCA podľa normálneho rozdelenia váhy pacientov. V súlade s nastavením NIHO vo FEM sme použili lognormálne rozdelenie (časť 5.2.6).
- **Neakceptujeme** výpočet nákladov pre R-GemOx podľa priemernej BSA. V súlade s nastavením NIHO vo FEM sme použili lognormálne rozdelenie BSA a tiež sme upravili jednotkové náklady pre oxaliplatinu (časť 5.2.6).
- V súlade s popisom v časti 6.2.1 zahrňame náklady na hospitalizácie počas podania R-GemOx a nezahrňame náklady na ambulantné podanie R-GemOx a LONCA.
- **Neakceptujeme** podiel pacientov, ktorým je R-GemOx podávaný počas hospitalizácie, upravili sme ho na 37,3 % v súlade s nastavením NIHO vo FEM.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na hospitalizáciu (DRG), počas ktorej je podávaný R-GemOx, náklady sme upravili na 2 338 eur v súlade s nastavením NIHO vo FEM.
- **Akceptujeme** použité RDI pre LONCA ako aj dávkovanie LONCA a R-GemOx v súlade s nastavením NIHO vo FEM.
- **Neakceptujeme** použité zotrvanie na liečbe, aktualizovali sme krivky TOT LONCA a R-GemOx podľa FEM v nastavení NIHO.

Počet pacientov začínajúcich liečbu

Neakceptujeme odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu, východiskový počet pacientov s DLBCL považujeme za príliš nízky. Zároveň uprednostňujeme pri výpočte rozdelenie pacientov na pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL).

- **Neakceptujeme** predpoklad o počte liečených pacientov s DLBCL (265 pacientov v roku 2024), z ktorých DR následne odvodzuje pacientov vhodných na liečbu podľa línie liečby. DR vychádza z údajov zo štúdie Ladická a Chudej (2022) [55], ktorá uvádza 1 681 prevalentných pacientov v roku 2022 a 191 novodiagnostikovaných (incidentných) pacientov v roku 2021. Štúdia tiež uvádza 257 pacientov liečených ročne vo všetkých líniiach spolu. Nepovažujeme za realistické, aby z 1 681 pacientov len 257 pacientov (15,5 %) bolo liečených. Za liečených považujeme všetkých prevalentných pacientov, t.j. 1 681 pacientov v roku 2022.
- **Uprednostňujeme rozdelenie pacientov na pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL).**
 - Pre účely určenia pacientov vhodných na liečbu v jednotlivých rokoch sme rozdelili pacientov na PSVL (pred kategorizáciou lieku Zynlonta) a PBVL (po kategorizácii lieku Zynlonta). Výsledný počet PSVL začne liečbu iba raz, kým počet PBVL bude začínat liečbu v každom roku.
 - Medzi PSVL patria pacienti, ktorí v súčasnosti spĺňajú dané IO lieku Zynlonta. Medzi PBVL patria pacienti, ktorí sú v súčasnosti liečení na DLBCL v nižších líniiach a v budúcom období sprogredujú

- do relevantnej línie. Tiež sem patria pacienti, ktorým bude DLBCL novo diagnostikované v budúcom období a ktorí zároveň v danom období stihnú sprogredovať do príslušnej línie liečby.
- Výpočet vhodných pacientov je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 34). V prípade PSVL vychádzame z počtu prevalentných pacientov s DLBCL z publikácie Ladická a Chudej (2022) upraveného o 1 % medziročný nárast, t.j. 1 715 pacientov v roku 2024. Zároveň sme od tohto počtu odrátali počet PBVL, aby nedošlo k dvojitému započítaniu pacientov, resp. aby sa zohľadnila úmrtnosť pacientov.
 - V prípade PBVL vychádzame z počtu incidentných/novodiagnostikovaných pacientov s DLBCL z publikácie Ladická a Chudej (2022) [55] upraveného o 1 % medziročný nárast, t.j. 197 pacientov v roku 2024. V oboch skupinách pacientov sme odvodili počet pacientov vhodných na liečbu podľa podielov, ktoré identifikoval DR podľa publikácie Ladická a Chudej (2022).
 - Predpokladáme, že PSVL v nižších líniiach, ktorí sprogredujú do relevantných línii v budúcnosti, sú už zohľadnení v počte 197 pacientov. Tento predpoklad je spojený so skutočnosťou, že nemáme k dispozícii samostatné údaje o špecifických podieloch pacientov progredujúcich v ďalšom období. K dispozícii nie sú ani špecifické údaje o novodiagnostikovaných pacientoch, ktorí stihnú v danom období rýchlo sprogredovať. Aplikovanie rovnakých podielov pacientov v líniiach na PBVL a budúcich pacientov vyššie uvedeným spôsobom by malo zohľadniť všetkých relevantných pacientov a zároveň predísť dvojitému započítaniu.
 - **Akceptujeme s neistotou** údaj o podiele pacientov vhodných na CAR-T liečbu 62 %, ktorý sa zhoduje s údajom v žiadosti lieku Kymriah (ID 26433). DR lieku Kymriah uvádza, že ide o kvalifikovaný predpoklad odborníkov z oblasti hematológie a onkohematológie na Slovensku. Vzhľadom na diskusiu o definícii pacientov nevhodných na liečbu CAR-T v požadovanom IO lieku Zynlonta (časť 3.8) z daného popisu nie je možné usúdiť, či zvýšní pacienti (38 %) nie sú vhodní na liečbu CAR-T iba z klinických alebo aj z iných klinických dôvodov. Akceptujeme preto s neistotou použitie údaje 62 %, a to nezávisle od toho, či v schválenom IO budú pacienti nevhodní na liečbu CAR-T definovaní ako nevhodní výlučne z klinických alebo aj technologických či kapacitných dôvodov. V žiadosti lieku Yescarta (ID 26774) je uvedený údaj 50 %, ide však o odhad DR lieku Yescarta.
 - **Neakceptujeme** údaj o podiele pacientov, ktorí sprogredujú po liečbe CAR-T 67 %, použili sme údaj 50 %. DR uvádza ako zdroj tri publikácie, avšak len v jednej z nich [56] identifikovali údaj o podiele zrelabovaných živých pacientov po liečbe CAR-T - 48 %. NICE v dopade na rozpočet udal 50 % pacientov, ktorí sprogredovali z tretej línie do štvrtej línie.
 - Vo výsledku predpokladáme 150 PSVL a 19 PBVL vhodných na liečbu.

Tabuľka 34: Výpočet počtu existujúcich a budúcich pacientov vhodných na liečbu podľa NIHO

Riadok	Existujúci pacienti	Podiel	PSVL*	PBVL*	Zdroj
a	Počet liečených pacientov 2021/2022		1 488	191	Ladická a Chudej (2022) [55]
b	Počet liečených pacientov 2024	100%	1 518	197	počty pacientov z L&CH (2022), prepočítané pre rok 2024 (1 % ročný nárast), existujúci = prevalentní bez novodiagnostikovaných, budúci = novodiagnostikovaní
c	Z toho v prvej línii	70%	1 065	138	podiele prebrané z tabuľky (Tabuľka 30)
d	Z toho v druhej línii	20%	304	39	
e	z toho progresia (v minulosti ďalej neliečení)	23%	69	9	
f	Z toho v tretej a vyššej línii	10%	149	19	
g = e+f	Spolu 3L+ vhodní na inovatívnu liečbu	-	218	28	
h	Z toho CAR-T v 3L	62%	135	17	
i	Z toho sprogredovaní do 4+L	50%	67	9	Podiel z NICE TA947
j	Z toho vhodní na liek Zynlonta v 3L	38%	83	11	podiele prebrané z tabuľky (Tabuľka 30)
k=i+j	Spolu všetci vhodní na liek Zynlonta 3+L	-	150	19	-

*PSVL – pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu, PBVL – pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu

Zdroj: FER, adaptované z Ladická a Chudej (2022), vlastné prepočty

Neakceptujeme použitú penetráciu trhu. Vzhľadom na rôzne dostupné údaje sme vytvorili dva scenáre penetrácie trhu: Scenár A a Scenár B.

- DR použil odlišné údaje plnej penetrácie trhu pre skupinu pacientov vhodných na LONCA v 3+L bez predchádzajúcej liečby CAR-T (100 %) a pre skupinu pacientov vhodných na LONCA v 4+L po predchádzajúcej liečby CAR-T (56 %). DR nevysvetlil, prečo by mal byť v týchto dvoch skupinách tak významný rozdiel.
- Odborník A v e-mailovej komunikácii uviedol, že by liek Zynlonta predpísal 40 % pacientom vhodným na túto liečbu s tým, že zvyšní pacienti by dostali chemoterapiu.
- Odborník B v e-mailovej komunikácii uviedol, že imunochemoterapiu (t.j. napr. R-GemOx) by indikoval len zriedkavým pacientom s neskorým relapsom po (imuno)chemoterapii +/- autológnej transplantácii v 2. línii. Uvádza, že u väčšiny pacientov s včasným relapsom alebo primárne progresívnym nemá význam (okrem paliácie alebo premostenia k účinnejšej liečbe). Vhodných pacientov by preto indikoval na CAR-T liečbu (cca 50 %). V prípade nevhodnosti na CAR-T alebo pri relapse po CAR-T by indikoval Zynlontu (zvyšných cca 45 %). Avšak toho času sú medicínsky vhodné aj ďalšie lieky, napr. bišpecifické protilátky. Z danej odpovede odvodzujeme, že z pacientov, ktorí nedostanú CAR-T, by LONCA dostalo 90 % pacientov (bišpecifické látky nie sú v súčasnosti na Slovensku kategorizované, preto ich v analýze nezohľadňujeme).
- **Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40 %:** Keďže údaj od odborníka A sa blíži údaju DR pre pacientov progredujúcich po CAR-T (40 % vs 56 %), pre scenár dolnej hranice sme zvolili 40 % konečnú penetráciu trhu.
- **Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90 %:** Keďže údaj od odborníka B sa blíži údaju DR pre pacientov, ktorí neboli vhodní na CAR-T (90 % vs 100 %), pre scenár hornej hranice sme zvolili 90 % konečnú penetráciu trhu.
- Odhadujeme, že 70 % z konečnej penetrácie sa dosiahne už v prvom plávajúcom roku. V prípade existujúcich pacientov predpokladáme dosiahnutie plnej penetrácie v roku 2 a v prípade budúcich pacientov v roku 3.

Výsledný počet nových pacientov liečených liekom Zynlonta po plávajúcich rokoch pre Scenár A a Scenár B je uvedený v tabuľkách nižšie (*Tabuľka 35, Tabuľka 36*).

Tabuľka 35: Výpočet počtu nových pacientov v plávajúcich rokoch podľa NIHO - Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40%

	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	19	20	20	20	20
Penetrácia pre rameno PBVL	28%	34%	40%	40%	40%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	5	7	8	8	8
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	150	-	-	-	-
Penetrácia pre rameno PSVL	28%	40%	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL	42	18	-	-	-
Spolu noví pacienti	48	25	8	8	8

Zdroj: prepočty NIHO

Tabuľka 36: Výpočet počtu nových pacientov v plávajúcich rokoch podľa NIHO – Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90%

	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	19	20	20	20	20
Penetrácia pre rameno PBVL	63%	77%	90%	90%	90%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL	12	15	18	18	18
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	150	-	-	-	-
Penetrácia pre rameno PSVL	63%	90%	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL	95	41	-	-	-
Spolu noví pacienti	107	55	18	18	18

Zdroj: prepočty NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. (viac v časti 5), odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Zynlonta v tretí rok vo výške ■■■ až ■■■ eur a čistý dopad vo výške ■■■ až ■■■ eur.

Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a vývoja penetrácie trhu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 37: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky - Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40 %

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	16	40	19	8	8
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie) - hrubý dopad	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■ € za balenie) - hrubý dopad	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu - CHT ± IT (R-GemOx)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie CHT ± IT (hospitalizácie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■ € za balenie)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*vstup do ZKL 1.9.2024

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

Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia - Scenár A – dolná hranica penetrácie trhu 40 %

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	48	25	8
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie) - hrubý dopad	■	■	■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie) - hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu - CHT ± IT (R-GemOx)	■	■	■
Náklady na podanie CHT ± IT (hospitalizácie)	■	■	■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie)	■	■	■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie)	■	■	■

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

Tabuľka 39: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky - Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90 %

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	36	90	43	18	18
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie) - hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie) - hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu - CHT ± IT (R-GemOx)	■	■	■	■	■
Náklady na podanie CHT ± IT (hospitalizácie)	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie)	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie)	■	■	■	■	■

*vstup do ZKL 1.9.2024

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

Tabuľka 40: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia - Scenár B – horná hranica penetrácie trhu 90 %

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	107	55	18
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie) - hrubý dopad	■	■	■
Náklady na Zynlonta a jej podanie pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie) - hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu - CHT ± IT (R-GemOx)	■	■	■
Náklady na podanie CHT ± IT (hospitalizácie)	■	■	■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri požadovanej úhrade (18 391 € za balenie)	■	■	■
Čistý dopad lieku Zynlonta pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ € za balenie)	■	■	■

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)

Klinické dáta poukazujú na prínos v prežívaní a odpovedi na liečbu LONCA oproti CHT ± IT, porovnanie je však spojené s významnou neistotou. Zlepšenie kvality života pacientov na LONCA nebolo klinicky významné a komparatívne údaje nie sú dostupné. Predpokladáme však pozitívny dopad liečby LONCA na zdravotný stav pacienta a aj jeho okolie oproti liečbe CHT ± IT, ktorá je vo vyšších línách často paliatívna (neočakáva sa už dosiahnutie remisie) a vo všeobecnosti spojená s vysokou mierou AE. Podľa patientskej organizácie LyL pri iných liečebných protokoloch príbuzní zažívajú cyklické stresové obdobia každé tri týždne pri podaní chemoterapie a následné dva týždne zotavovania sa z tejto liečby, takéto obdobie môže trvať aj niekoľko mesiacov. Uvádza významný vplyv na rodinu pacienta.

Neidentifikovali sme výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie LONCA.

Za špecifické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie považujeme nízky počet pacientov z dôvodu zriedkavého (orphan) ochorenia.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Zynlonta na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie LONCA navýši spotrebu finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Časť pacientov môže mať problém dochádzať na podanie infúzie LONCA do zdravotníckeho onkologického centra. Nakoľko je to fyzicky namáhavé, môže byť potrebný sprievod. Dochádzanie môže byť spojené s finančnou náročnosťou, hlavne v prípade výrazne vzdialeného bydliska pacienta od onkologického centra. CHT ± IT je však tiež podávaná v rámci ambulantného, prípadne nemocničného podania, v onkologickom centre, nepredpokladáme teda výraznú zmenu pre pacienta.

7.2. Organizačné aspekty

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

LONCA je po nariadení aseptickým postupom podávaný intravenózne vo forme infúzneho roztoku zdravotníckym pracovníkom, režim chemoterapie s rituximabom (CHT ± IT, ako je napr. R-GemOx) je tiež pripravovaný a podávaný obdobným spôsobom. Nepredpokladáme výrazne odlišnú organizačnú záťaž pre zdravotníckych pracovníkov pri príprave infúzie LONCA oproti CHT ± IT, čiastočnou výhodou môže byť potreba nariadenia iba jedného liečiva (LONCA) oproti viacerým (režim CHT ± IT). Značnou výhodou LONCA je doba podania infúzie (30 min) [15] oproti režimom CHT ± IT, ktoré sa podávajú niekoľko hodín (v prípade oxaliplatiny sa napr. uvádza podanie 2 - 6 hodín) [59]. Frekvencia liečby LONCA je každých 21 dní, liečba pokračuje do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pri liečbe CHT ± IT DR predpokladá šesť 14-dňových cyklov režimu R-GemOx. Dochádzanie na podanie infúzie je teda častejšie pri R-GemOx v porovnaní s LONCA, LONCA však môže byť podávaná dlhodobejšie. Vo farmako-ekonomickom modeli predpokladáme na základe konzultácie s odborníkmi menšiu potrebu hospitalizácie pri LONCA z dôvodu AE v porovnaní s CHT ± IT. Celkovo predpokladáme, že LONCA skráti čas pacienta v zdravotníckom zariadení a čiastočne zmenší aj organizačnú záťaž.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek predpísať hematológ alebo onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník vo vstupe neuviedol, kto by mal možnosť hodnotené liečivo predpisovať a za akých podmienok. Podľa SPC má byť liečba podávaná pod dohľadom skúseného lekára [15].

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

LyL neuviedlo skúsenosti pacientov s liekom Zynlonta. Všeobecne od novej liečby pacienti s onkohematologickým ochorením očakávajú podľa výsledkov prieskumu LyL najmä vyliečenie (viac ako 90 % pacientov), zlepšenie kvality života (54 %), menej AE alebo viac tolerovateľné AE (47 %), dlhšie prežívanie (41 %), lepšiu odpoveď na liečbu (30 %), redukciu v dlhodobých následkoch liečby (28 %), liečbu v domácom prostredí oproti nemocnici (26 %), majú očakávania k dĺžke liečby (14 %) alebo očakávajú menší dosah na členov rodiny (11 %).

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Klinický odborník sa vo vstupe nevyjadril, či existujú skupiny pacientov, ktoré nemajú v súčasnosti dobrý prístup k dostupným terapiám. V rámci NIHO hodnotení liekov v podobnej indikácii sa klinickí odborníci vyjadrili, že časť pacientov má problém s dochádzaním na liečbu z dôvodu vzdialeného bydliska alebo zlého zdravotného stavu a tiež, že pacientom so zlým výkonnostným stavom alebo závažnými komorbiditami nie je indikovaná agresívna CHT $\pm$ IT [2, 3]. Predpokladáme, že uvedené skutočnosti sa významne nezmenili.

Podľa LyL je v pacientom vo vyšších líniiach liečby podávaná len udržiavacia terapia a strácajú nádej na vyliečenie.

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

LyL neuvádza skúsenosti pacientov s liekom Zynlonta. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu LONCA na prácu a každodenný život. Kvalita života na LONCA sa podľa výsledkov štúdie LOTIS-2 klinicky významne nezmenila. Očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s CHT $\pm$ IT na základe prínosu v odpovedi na liečbu.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa LyL potrebuje pacient pri rozhodovaní jasne porozumieť tomu, čo je cieľom liečby a či je tento cieľ v súlade s jeho preferenciou. Rovnako sa potrebuje fyzicky, mentálne, finančne aj v rámci rodiny pripraviť na to, čo ho presne a v praktickej rovine čaká.

Liečba liekom Zynlonta môže vyvolať reakcie z precitlivenosti na slnečné žiarenie pri vystavení sa priamemu alebo nepriamemu slnečnému žiareniu. Medzi takéto reakcie patrí odlupovanie alebo podráždenie pokožky, svrbivá vyrážka, tvorba pluzgierov, tmavých škvŕn, opuch a bolesť. Pacientov je potrebné poučiť a upozorniť, aby minimalizovali expozíciu priamemu prirodzenému alebo umelému slnečnému svetlu vrátane expozície cez sklenené okná a o ochrane pokožky pred expozíciou slnečnému svetlu nosením oblečenia chrániaceho proti slnečnému svetlu a/alebo používaním ochranných prípravkov proti slnečnému žiareniu [15, 60].

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Lonkastuximab-tesirín sa podáva dospelým pacientom. LONCA nebola skúmaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, vplyv na farmakokinetiku LONCA nie je známy. U týchto pacientov môže byť zvýšený výskyt nežiaducich reakcií. Pri LONCA sa podľa SPC neočakávajú žiadne farmakokinetické interakcie.

LONCA bol v predklinických štúdiách spojený s testikulárnou toxicitou, čo môže mať negatívny vplyv na mužskú reprodukčnú funkciu. Z dôvodu genotoxického potenciálu LONCA majú muži s partnerkami vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby LONCA a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke. U žien vo fertilnom veku sa má používať účinná antikoncepcia počas liečby a 10 mesiacov po poslednej dávke.

Z hľadiska gravidity nie sú dostupné údaje zo štúdií s LONCA, očakáva sa však embryofetálna toxicita vzhľadom na skutočnosť, že Zynlonta obsahuje genotoxickú zložku. Zynlonta nie je odporúčaná počas gravidity, ak potencionalný prínos pre ženu neprevyšuje možné riziko pre plod. Pred začatím liečby liekom Zynlonta sa odporúča urobiť tehotenský test. Gravidné ženy je potrebné poučiť o možnom riziku pre plod.

Nie sú dostupné údaje o prítomnosti LONCA v ľudskom mlieku ani o účinkoch na dojčené dieťa alebo tvorbu mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa však nedá vylúčiť. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby na aspoň 3 mesiace po poslednej dávke [15].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zákone 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 informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť

poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zákone 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 zákona 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): Lucia Grajcarová, M.Sc.
 Autori: BSc. Viktória Doanová
 Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.
 Mgr. Nina Kráľovič;
 MUDr. Matej Palenčár
 Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECMM

Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: 

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Doanova V., Grajcarova L., Juracka M., Kralovic N., Seliga L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo lonkastuximab-tesirín (Zynlonta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B-lymfómom alebo vysokomaligným B-lymfómom po 2 alebo viacerých líniiach liečby; Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 58; 2024; 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 odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Zynlonta a jeho prílohy; ID konania 30084; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/30084>
- [2] Juracka M., Seliga L., Palencar M., Kozak D.; Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 21B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [3] Majercikova Z., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.; Liečivo axikabtagén ciloleucel (Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým B lymfómom (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej terapie. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 23; 2023; Bratislava: NIHO.
- [4] The portal for rare diseases and orphan drugs – Orpha.net; Diffuse large B-cell lymphoma; dostupné 01/2024 na https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=544
- [5] Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36, 1720–1748 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- [6] ESMO; Tilly H et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v116-v125., dostupné 01/2024 z odkazu <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma>
- [7] Lymphoma.org, High-Grade B-Cell Lymphoma; dostupné v 01/2024 na <https://lymphoma.org/understanding-lymphoma/aboutlymphoma/nhl/hgbcl/>
- [8] Wu CH, Gau JP, Teng CJ, Shih YH, Su YC, Wang RC, Chen TC. Clinical Features and Immunophenotypes of Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Diagnostics (Basel). 2022 Apr 28;12(5):1106. doi: 10.3390/diagnostics12051106.
- [9] Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM: Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS; Blood; Volume 140, Issue 9; 2022; Pages 943-954, ISSN 0006-4971; <https://doi.org/10.1182/blood.202008374>; dostupné v 01/2024 na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121016098>
- [10] Varga V, Kozak D, Palencar M: Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 27; 2023; Bratislava: NIHO.
- [11] Plank L. et al., Lymfómová skupina Slovenska, Stratégia liečby malígnych lymfómov (3. vydanie), In Onkol. Supl., ISSN 1337-4435, 1/2018, s. 29-32; dostupné v 01/2024 na <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [12] Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
- [13] Belada D, Campr V, Doubek M, et al. kapitola 15. Malígní lymfomy v Červenej knihe – Léčebné postupy v hematologii 2023, Česká hematologická společnost ČLS JEP, dostupné 01/2024 z odkazu https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/12/15-Maligni_lymfomy-verze-01-2023.pdf
- [14] Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(11):1118-1131. doi:10.6004/jnccn.2023.0057
- [15] EMA; SPC Zynlonta; dostupné v 01/2024; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_en.pdf
- [16] EMA, Zynlonta; dostupné v 01/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynlonta#ema-inpage-item-authorisation-detailsv>
- [17] EMA, EU/3/21/2481 - orphan designation for treatment of diffuse large B-cell lymphoma - Loncastuximab tesirine; dostupné v 01/2024; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2481>
- [18] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; Zoznam zverejnený 22.1.2024; dostupné v 01/2024 na <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivosť/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [19] Dôvera; Predchádzajúci súhlas; dostupné v 01/2024 na <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [20] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov – Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 15. 1. 2024; 2024; dostupné v 01/2024 na <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/>
- [21] NICE; Loncastuximab tesirine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments – Technology appraisal guidance [ID3943]; 2024. Dostupné v 02/2024 na:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta947/resources/loncastuximab-tesirine-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-and-highgrade-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-treatments-pdf-82615673574853>

[22] SÚKL; konanie k lieku Zynlonta, spisová značka SUKLS307198/2023; 2024; dostupné v 01/2024 na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=765883053

[23] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2024 – 29.2.2024, Časť B: Indikačné obmedzenia; dostupné v 01/2024 na <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>

[24] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca, rok 2022; dostupné v 01/2024 na 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

[25] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku MabThera, dostupné online 01/2024 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf

[26] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov – Riximyo, Ruxience DLBCL.pdf od 1.1.2024 do 30.6.2024 (NOÚ BA); 2024; dostupné v 01/2024 na https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/zia_d_lieky/Riximyo-Ruxience_DLBCL.pdf

[27] NHS; Chemotherapy Protocol – LYMPHOMA, RITUXIMAB-GEMCITABINE-OXALIPLATIN (R-GemOx); 2022; dostupné v 01/2024 na <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/Rituximab-Gemcitabine-Oxaliplatin-R-GemOx.pdf>

[28] ŠÚKL; SPC Gemcitabine Accord; dostupné v 01/2024 na <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00756186.pdf>

[29] ŠÚKL; OXALIPLATINA MYLAN; dostupné v 01/2024 na <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC11847.pdf>

[30] MZ SR, Zoznam liekov s úradne určenou cenou 1.2.2024 – 29.2.2024; dostupné v 01/2024 na <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202402-lieky>

[31] EMA; SPC Nexpovio; dostupné v 01/2024 na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_en.pdf

[32] Štúdia LOTIS-2 (cut-off dát 04/2020) : Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Havenith K, Feingold J, He S, Qin Y, Ungar D, Zhang X, Carlo-Stella C. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):790-800. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X. Epub 2021 May 11. PMID: 33989558.

[33] Štúdia LOTIS-2 (cut-off dát 09/2022) : Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Wang Y, Qin L, Wang L, Xu C, Carlo-Stella C. Long-term responses with loncastuximab tesirine: updated results from lotis-2, the pivotal phase 2 study in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma. Supplement abstract. 17th International Conference on Malignant Lymphoma, Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, 13 - 17 June, 2023. vol 41, issue S2 pp 209-212. Dostupné v 02/2024 na https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.3163_137

[34] Hamadani M, Chen L, Song Y, Xu MK, Liao L, Caimi PF, Carlo-Stella C. Matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Loncastuximab Tesirine Versus Treatment in the Chemoimmunotherapy Era for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Aug;22(8):e738-e744. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.006. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35513980.

[35] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. Epub 2010 Jul 26. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1896. PMID: 20660832; PMCID: PMC3664033.

[36] Predĺženie štúdie CORAL – výsledky pacientov s DLBCL v 3. línii liečby: Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N. et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 51, 51–57 (2016). <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.213>

[37] Predĺženie štúdie CORAL – výsledky pacientov s DLBCL s relapsom po AutoSCT: Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N. et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 52, 216–221 (2017). <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.213>

[38] 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(27):3059-3067.

[39] Bruce D. Cheson et al., Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO* 17, 1244-1244(1999). DOI:10.1200/JCO.1999.17.4.1244

[40] Alderuccio JP, Ai WZ, Radford J, Solh M, Ardeshtna KM, Lunning MA, Hess BT, Zinzani PL, Stathis A, Carlo-Stella C, Hamadani M, Kahl BS, Ungar D, Kilavuz T, Yu E, Qin Y, Caimi PF. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory high-grade B-cell lymphoma: a subgroup analysis from the LOTIS-2 study. *Blood Adv.* 2022 Aug 23;6(16):4736-4739. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007782. PMID: 35790100; PMCID: PMC9631657.

- [41] Spira A, Zhou X, Chen L, Gnanasakthy A, Wang L, Ungar D, Curiel R, Liao L, Radford J, Kahl B. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Mar;22(3):158-168. doi: 10.1016/j.clml.2021.09.001. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34690090.
- [42] NICE; Single Technology Appraisal, Loncastuximab tesirine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [ID3943] – Committee Papers; 2023; Dostupné v 02/2024 na <https://www.nice.org.uk/guidance/ta947/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13257535645>
- [43] Hounsborne, L., Eyre, T.A., Ireland, R. et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in patients older than 65 years: analysis of 3 year Real World data of practice patterns and outcomes in England. *Br J Cancer* 126, 134–143 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01525-4>
- [44] NICE; Single Technology Appraisal Loncastuximab tesirine for treating relapsed or refractory diffuse large Bcell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [ID3943], Committee Papers – Final draft guidance; 2023; použité v 04/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta947/evidence/final-draft-guidance-committee-papers-pdf-13257535646>
- [45] NICE; Single Technology Appraisal – Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1166], Committee Papers – dodané DR v odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č. 1
- [46] Laurie H. Sehn, Mark Hertzberg, Stephen Opat, Alex F. Herrera, Sarit Assouline, Christopher R. Flowers, Tae Min Kim, Andrew McMillan, Muhit Ozcan, Violaine Safar, Gilles Salles, Grace Ku, Jamie Hirata, Yi Meng Chang, Lisa Musick, Matthew J. Matasar; Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6 (2): 533–543. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005794>
- [47] Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2011. Použité v 04/2024; <https://www.sheffield.ac.uk/media/34225/download?attachment>
- [48] Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2011. Použité v 04/2024; <https://www.sheffield.ac.uk/media/34225/download?attachment>
- [49] Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. 2022; dostupné v 04/2024 na <https://www.sheffield.ac.uk/media/34059/download?attachment>
- [50] DSU; Estimating EQ-5D by age and sex for the UK; dostupné v 04/2024 na <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>
- [51] Ara, R., Brazier, J.E.; Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010, 13(5):509–18. Dostupné z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60090-3/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60090-3/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue)
- [52] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2024 – 31.5.2024; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 04/2024; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202405>
- [53] MZ SR – CKS DRG; Základné sadzby pre rok 2024; dostupné v 04/2024 na https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338
- [54] MZ SR – CKS DRG; Katalóg prípadových paušálov KPP 2024 v1.2 (xlsx); dostupné v 04/2024 na <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>
- [55] Ladická, M., Chudej, J.; Výskyt difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL) na Slovensku v roku 2022; 2022; Dostupné z: <http://www.hematology.sk/docs/Epidemiologia%20DLBCL%202022.pdf>
- [56] Ghafouri, S., Fenerty, K., Schiller, G., de Vos, S., Eradat, H., Timmerman, J., ... & Mead, M.; Real-world experience of axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas: a single-institution experience. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 21(12), 861-872.; 2021; Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S215226502100272X>
- [57] Schuster, S. J., Svoboda, J., Chong, E. A., Nasta, S. D., Mato, A. R., Anak, Ö., ... & June, C. H.; Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2545-2554.; 2017; Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708566>
- [58] Chong, E. A., Ruella, M., & Schuster, S. J.; Five-year outcomes for refractory B-cell lymphomas with CAR T-cell therapy. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 673-674.; 2021; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2030164>
- [59] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Oxaliplatina Mylan 5mg/ml, dostupné online z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00740515.pdf>
- [60] ŠÚKL, Edukačné materiály, Zynlonta: Karta pacienta, dostupné online 04/2024 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/edukacne-materialy?page_id=4795

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov 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

Liečivo Loncastuximab-tesirín (Zynlonta) na liečbu pacientov s difúznym veľkobunkovým B-lymfómom alebo vysokomaligným B-lymfómom.

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 nevkladajte 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.
- Neužívajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno	L'uboš Drgoňa
Názov organizácie	Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ, Bratislava
Pracovná pozícia	Prednosta kliniky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Odborník uviedol, že poskytoval poradenské služby sponzorované priemyslom súvisiace s hodnotenou technológiou, komparátorom alebo inou relevantnou technológiou vo vývoji.

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. 2. 3.
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. 2.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? Uveďte aj špecifiká pri HGBL ak existujú. 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? Uveďte aj špecifiká pri HGBL ak existujú. Považujete pixantrón za komparátora lieku ZYNLONTA v klinickej praxi? Prečo áno/nie? Považujete režim R-GemOx za komparátora lieku ZYNLONTA v klinickej praxi? Prečo áno/nie? Užíva sa tento režim častejšie ako iné záchranné režimy v tretej a ďalších líniiach liečby? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? Uveďte aj špecifiká pri HGBL ak existujú.	1. <u>DLBCL</u> : <u>HGBL</u> : 2. <u>DLBCL + HGBL</u> : nakoľko kľúčové terapeutické rozdiely medzi DLBCL a HGBL sú definované v prvej línii liečby (DLBCL → R-CHOP alebo pola-R-CHP; HGBL → dose adjusted R-EPOCH, R-CODOX alebo iné, agresívnejšie režimy) možno oba subtypy v R/R situácii vnímať podobne. Pre pacientov <u>vhodných na HD CHT</u> a autológnu transplantáciu krvotvorných: Salvage režim (ICE +/- R; DHAP +/- R → HD CHT + HSCT) Pacienti <u>nehodní na transplant</u> : 2. lúnia CHT (Gem-Ox, IAVP-16, ICE elderly,) 3. lúnia: (CHT ako v 2. línii (ak tam nebola použitá) + pixantrón), CAR T- bunková liečba (tisa-cel, axi-cel) pre vhodných pacientov Režim R-Gem-Ox v našich aktuálnych podmienkach / + na základe dostupnosti (kategorizácia) predstavuje jednu z najčastejších možností použitia pre pacientov s R/R DLBCL, ktoré sa reálne podávajú. Pixantrón sa v slovenských podmienkach využíva najmä v prípade opakovaných relapsov v 3. a následných líniiach liečby (Greksák R. et al. Onkológia 1/23).

	Aktuálne nie sú dostupné pre pacientov s R/R DLBCL v SR liečebné modality/režimy ako polatuzumab – BR, tafasitamab, bišpecifické protilátky (glofitamab, epkoritamab) a selinexor, ktoré môžu následne predstavovať ďalších komparátorov v tejto populácii pacientov. 3. 4. <u>DLBCL</u>: <u>HGBL</u>:
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • • • •	

•
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Po dohode a so súhlasom OZ LyL používame v tomto hodnotení predchádzajúce vstupy od OZ LyL, ktoré boli poskytnuté v rámci hodnotení NIHO iných liekov v podobnej indikácii (NIHO hodnotenie č. 21B a č. 23 pre lieky Kymriah a Yescarta, publikované v roku 2023) [2, 3], nižšie uvádzame predmetný dotazník. Časti, ktoré sa týkali hodnotenej technológie (CAR-T terapie) sme z dotazníka odstránili, nakoľko nie sú relevantné pre toto hodnotenie.

Liečivo Loncastuximab-tesirín (Zynlonta) na liečbu pacientov s difúznym veľkobunkovým B-lymfómom alebo vysokomaligným B-lymfómom.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme vám pomohli vyjadriť váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O vás

Vaše meno	■
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko (ďalej LyL) je združením pacientov, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Skúsenosti s

	liečbou vkladajú do úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku diagnostiky, liečby, počas nej a aj potom ako aktívna liečba skončí. Základnými službami sú medicínska poradiňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "pacientských dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platforiem slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Z výsledkov medzinárodného prieskumu Lymphoma Coalition Global Survey za roky 2020 a 2022, špecificky národného reportu pre Slovensko. Dostupný na našom webe https://lymfom.sk/celosvetovy-prieskum-pacientov-s-lymfomom/ Doplnené o telefonické rozhovory s konkrétnymi pacientami, ktorí podstúpili génovú liečbu v zahraničí (3 ľudia) a skúsenosti pacientov s DLBCL po niekoľkých líniiach liečby bez génovej terapie (2 ľudia). Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.
Konflikt záujmov (doplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	V rokoch 2014-2021 ■■■ Lymfoma Slovensko; 2021 – súčasnosť ■■■ Lymfoma a Leukémia Slovensko; 2022 – súčasnosť ■■■.
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Nie je možné uviesť jednotnú odpoveď pre všetkých DLBCL pacientov, nakoľko časť pacientov sa po úspešnom ukončení 1. línie liečby vráti do "predchádzajúceho" života a práce, samozrejme poznačení zvýšenou mierou únavy a prípadnými následkami liečby (mozgová hmla - zabúdanie mien, názvov a pod., neuropatie). Pri pacientoch, ktorí zažili aj návrat (relaps) ochorenia, prípadne nereagovanie na 1. líniu liečbu dochádza aj k odkázanosti na invalidný dôchodok (dočasne) do času nástupu na starobný dôchodok alebo návratu do práce.

H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.	Podľa výsledkov spomínaného prieskumu z roku 2022, ktorého súčasťou je aj prieskum opatrovateľov (caregivers z angl.) v počte 22 respondentov, z toho 27% bolo priamo opatrovateľmi DLBCL pacientov. 86% opatrovateľov boli ženy, až 68% v produktívnom veku medzi 40-59 rokov. 59% z nich malo univerzitné vzdelanie. 68% opatrovateľov pracuje na plný úväzok, 9% samoživitelia, 14% na dôchodku. 79% z opatrovateľov žije v domácnosti s partnerom a deťmi, 14% s partnerom bez detí. V 55% opatrovateľ opatruje svojho partnera, v 23% rodiča a v 18% dieťa. Najviac sa starajú o rodinného príslušníka po obdobie 6 mesiacov až 2 rokov. Z uvedených údajov sa dá usúdiť, že typickým príkladom opatrovníka pacienta je zamestnaná žena v produktívnom veku, ktorá je manželkou a zároveň starajúcou sa matkou a zároveň opatrovateľkou svojho partnera. Zvýšená starostlivosť o partnera trvá po dobu niekedy až 2 rokov, kým rodinný príslušník nie je schopný návratu do bežného života. Zároveň sa takáto žena snaží zachovať aj svoje zamestnanie. Až 70% opatrovníkov/čiek uviedlo v prieskume, že práve odhodlanie pracovať ich držalo "nad vodou" počas pandémie covid. Takéto obdobie je obrovským nátlakom na opatrovníka, o to viac, ak má v starostlivosti ešte nezaopatrené deti.
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Podľa prieskumu 2022, v ktorom 1/4 respondentov tvoria pacienti s DLBCL, 12% pacientov navštívilo jedného špecialistu pred stanovením diagnózy, 30% pacientov dvoch špecialistov, 20% troch špecialistov, 13% štyroch špecialistov a až 19% pacientov navštívilo viac ako 5 špecialistov. 33% pacientov trvala diagnostika menej ako 3 mesiace, 18% od 3 do 6 mesiacov, 13% od 6 mesiacov do 1 roka a 8% viac ako rok. Opýtaným pacientkám, ktoré absolvovali niekoľko línii liečby trvala diagnostika od 7 mesiacov s návštevou PL+chirurg, gastroenterológ, gynekológ, 9 mesiacov s návštevou PL, urgent, chirurg, 11 mesiacov - PL, chirurgická operácia, urgent, hospitalizácia interné, pneumológ - bronchoskopia, urgent. Pozorovania z príbehov pacientov: -pri DLBCL sa okrem štandardných A a B príznakov niekedy prejaví aj nešpecifická bolesť (napr. krížov, brucha), ktorá môže viesť k nesprávnej indikácii chirurgického zákroku, pri ktorom sa odhalí lymfóm - diagnostiku vo viacerých prípadoch akceleruje náhle zhoršenie stavu a návšteva urgentu - lepší scenár a prognóza pre pacienta je, ak je uzlina čo najviac viditeľná na tele, čo vedie k skoršej a správnej diagnostike

A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Praktický lekár odošle podľa druhu príznakov pacienta k špecialistovi, následne špecialista referuje k inému podľa výsledkov vyšetrenia. Ide o rôzne spektrum špecialistov, u každého pacienta iné. Napr. pneumológ, gastroenterológ, gynekológ, chirurg. Pre potvrdenie diagnózy (aj pri relapse) nutný chirurgický odber vzorky uzliny, PET CT pri diagnostikovaní, kontrole aj restagingu. Pacient chodí á 3 mesiace na kontrolu ku onkohematológovi. 2. V mnohých prípadoch špecialista len odporučí pacientovi zakúpiť si voľnopredajný liek na zmiernenie nežiadúcich účinkov, podporu imunity, čoho následkom je, že pacient užíva nesystematicky aj 10-12 prípravkov denne a v lekárni mesačne minie často aj 100 €. 3. Čo sa týka vedľajších následkov liečby a pridružených ochorení, pacienti často navštevujú PL, gastroenterológa (55% pacientov) kvôli zápche, neuropatológovi (43% pacientov), dermatológa kvôli zmenám na koži, vlasoch, nechtoch (38% pacientov), imunológa, ORL, či PL kvôli častým infekciám horných a dolných dýchacích ciest. 29% pacientov máva problém so "suchými očami", zmenami chuti a čuchu. Veľmi časté sú problémy, ktoré len veľmi ťažko rieši nejaký špecialista, a to problémy so spánkom 50% pacientov, chronická únava 83% pacientov, problémy s koncentráciou, pamäťou, neschopnosťou multitaskingu. Pri aktívnej populácii pacientov dochádza počas liečby aj k narušeniu slizníc, čo býva bariérou pri aktívnom sexuálnom živote.
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Veľmi laicky povedané, pacientom po niekoľkých líniiach liečby, ktorí stále vykazujú malé známky ochorenia je na Slovensku ponúknutá už len "udržiavacia liečba", čo znamená, že absolútne strácajú nádej na vyliečenie sa. Nádej je podľa onkohematologických pacientov najvyššia hodnota, v čísla podľa prieskumu je to očakávanie vyliečenia sa (90%), zlepšenia kvality života (54%), zníženie miery nežiadúcich účinkov (47%). S nádejou odchádza aj vnútorná sila na boj s ochorením. Takíto pacienti, pokiaľ nenašli ešte liečbu v zahraničí, veľmi rapídne umierajú.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	NA
D0017 Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku?	NA

<i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	
C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma ako riziko?	NA
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?	Pacient potrebuje pri rozhodovaní jasne porozumieť tomu, čo je cieľom liečby a či je tento cieľ v súlade s jeho preferenciou. Rovnako sa potrebuje fyzicky, mentálne, finančne aj v rámci rodiny pripraviť na to, čo ho presne a v PRAKTICKEJ ROVINE čaká.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Až 27% pacientov, ktorí v roku 2022 odpovedali na prieskum LyL uviedlo ako bariéru, ktorá ovplyvňuje liečbu cestovanie za liečbou mimo svojho regiónu.
Spoločenské aspekty liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	NA
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	NA
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, alebo spoločnosť atď.?	NA
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.	
Hlavná správa	

Prosím prečítajte si všetky vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z vašich odpovedí. Ak je to pre vás ťažké, požiadajte niekoho z vášho blízkeho okolia, aby si prečítal vaše odpovede a pomohol vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Počas diagnostiky pacienti navštívia 2-5 špecialistov a toto obdobie môže trvať aj viac ako 6 mesiacov. Pri DLBCL ako agresívnom type takáto neskorá diagnostika znamená menšiu šancu na úplné vyliečenie.
- Práve úplné vyliečenie sa (až pre 90% pacientov) je najočakávanejšou hodnotou pri moderných terapiách, nasledujúc zlepšenie kvality života (54%) pacientov. Pacienti, ktorí aj napriek značnému predliečeniu majú stále zostatky ochorenia doposiaľ dostali už len "udržiavacu" liečbu, ktorá v sebe nenesie nádej na vyliečenie.
- Opatrovatelia a rodinní príslušníci pacienta sú pri štandardných liečebných protokoloch cyklicky vystavovaní stresovým náporom po obdobie 6 mesiacov až 2 rokov.
- Dôležitým aspektom čo sa týka survivorshipu sú dlhodobé následky liečby, jedným z nich, ktorý zásadne ovplyvňuje návrat do pracovného života je chronický únavový syndróm, ktorý pociťuje až 83% a problémy so spánkom (50% pacientov). Tieto by mali byť zohľadňované pri novej liečbe.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva LONCA komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie týkajúci sa predmetnej indikácie je popísaný nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 26.03.2024	Dátum odpovede: 25.4.2024	
Doplniť FEM o KM zo štúdie LOTIS-2, ktoré boli vyvážené na populáciu z predĺžení štúdie CORAL (podľa MAIC porovnania) a zároveň boli upravené dvojstupňovou metódou (two-stage method). Tieto K-M dáta boli aplikované pre modelovanie celkového prežívania (OS) v základnom scenári držiteľa registrácie (DR), avšak samotné K-M dáta v modeli nie sú uvedené (hárok „Kaplan-Meier curves“ tabuľka I1084:O1236).	DR dodal FEM, v ktorom doplnil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť FEM o počet pacientov v riziku (patients at risk) k jednotlivým K-M dátam.	DR dodal požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť FEM o AIC a BIC hodnoty pre extrapoláciu OS ramena CHT ± IT, ktorá zahŕňa všetkých pacientov z predĺžení štúdie CORAL.	DR dodal požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť FEM o AIC a BIC hodnoty pre extrapoláciu OS ramien CHT ± IT podľa toho, či pacienti v následnej liečbe podstúpili alebo nepodstúpili transplantáciu kmeňových buniek (SCT).	DR dodal požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať AIC a BIC hodnoty OS a PFS pre extrapoláciu ramena LONCA. Evidujeme nezrovnalosti medzi týmito údajmi v dodanom FEM a v hodnotení NICE.	DR potvrdil, že extrapolácie vo FEM zodpovedajú najnovšiemu cut-offu dát z 15/09/2022. Vo FER bola ponechaná časť o AIC a BIC pre OS a PFS podľa predchádzajúcej verzie modelu so starším data cut-off. DR dodal aktualizované AIC a BIC hodnoty pre nový cut-off.	Odpoveď akceptujeme.
Vzhľadom na nezrovnalosti s údajmi v hodnotení NICE - skontrolovať, či dodané extrapolácie zodpovedajú najnovšiemu cut-offu dát z 15/09/2022 vzhľadom na zlý vizuálny fit viacerých extrapolácií na K-M dáta.		

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 15.3.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 25.3.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodanie údajov o charakteristike 80 pacientov, ktorí boli zahrnutí do MAIC porovnania.	DR poskytol požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie, prečo sa utilita v stave PFS zo štúdie LOTIS-2 dodaná vo FEM líši od utility v stave PFS, ktorú DR dodal v podaní pre NICE. Pre porovnanie utilita vo FEM je 0,693 vs. utilita pre NICE je 0,685 (Table 74, CS v committee papers, str. 172).	DR potvrdil, že ide o nezrovnalosť v dokumente NICE. Správna hodnota užitočnosti na základe týchto zistení by mala byť pre základný scenár v PFS aj v NICE dokumente 0,693 a tá sa zhoduje s hodnotou použitou v slovenskej adaptácii modelu.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie zastúpenia CAR-T liečby v následnej liečbe vzhľadom na indikačné obmedzenie. Vzhľadom na hodnotenú populáciu predpokladáme, že pacienti, ktorí nie sú vhodní na CAR-T liečbu pri podaní LONCA/CHT ± IT, nebudú na ňu vhodní ani po absolvovaní LONCA/CHT ± IT.	DR uviedol, že medzi pacientov spĺňajúcich IO počíta aj pacientov, ktorí nemohli zahájiť liečbu CAR-T z logistických/kapacitných dôvodov. Zároveň uviedol, že podľa skúseností centra so skúsenosťami s CAR-T liečbou sa u tejto skupiny pacientov jedná o aktuálny (dočasný) stav pacienta, ktorý sa v čase mení a po prekvení tohoto obdobia je pacient vhodný na podanie CAR-T buniek. Zynlonta podľa DR predstavuje jednu z možností tzv. premostovacej (bridging) terapie u pacientov primárne indikovaných na CAR-T.	Odpoveď akceptujeme, avšak v tom prípade znenie IO v predloženej žiadosti môže viesť k chybnéj interpretácii a obmedzovať liečbu liekom Zynlonta iba na pacientov, ktoré nie sú vhodní na liečbu z výlučne klinických dôvodov. Ak chce DR ďalej pracovať so širšou definíciou pacientov nevhodných na liečbu CAR-T, považujeme za potrebné adekvátne upraviť požadované IO. . V modeli sme ponechali následnú liečbu CAR-T v súlade s odpoveďou odborníkov, ktorých sme konzultovali (viac v častiach 3.8 a 5.2.6).
Vysvetlenie výpočtu zastúpenia nežiaducich udalostí v ramene CHT ± IT. Vo FER je uvedené, že výskyt nežiaducich udalostí bol prevzatý z podaní NICE TA567 a TA649. FER však neuvádza, ako presne boli výsledné percentá vypočítané.	DR dodal samostatný excelovský dokument s výpočtom zastúpenia AE.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie nezrovnalosti medzi dodaným dôkazom pre komparátor (R-GemOx, t.j. záchranná liečba s rituximabom), ktorý vychádza zo štúdie CORAL, kde pacienti v 3. línii užívali záchrannú liečbu bez rituximabu.	DR uviedol, že CORAL štúdie nemali limitácie, čo sa týka použitia rituximabu, a preto porovnanie v MAIC LONCA vs komparátor môže zahŕňať chemoterapiu s rituximabom alebo bez rituximabu. Druhá štúdia CORAL zahŕňala aj pacientov, ktorí dostávali chemoimunoterapeutické režimy v tretej línii liečby. Vzhľadom na nedostatok údajov o špecifických režimoch chemoterapie predstavovali 2 rozšírené štúdie CORAL podľa DR najvhodnejší zdroj pre nepriame porovnanie v línii 3+.	Odpoveď akceptujeme s neistotu, keďže z uvedených údajov nie je možné určiť, v akej miere boli zastúpené imunoterapeutické režimy.

Vysvetlenie, na základe čoho bolo nastavené dávkovanie režimu R-GemOx.	DR uviedol ako zdroj protokol NHS UK.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie prieskumu, na základe ktorého bol určený komparátor R-GemOx.	DR uviedol podrobnejšie informácie o metodike použitého prieskumu. Uviedol, že režim R-GemOx bol zhodne uvedený ako komparátor u oboch respondentov.	Odpoveď akceptujeme. DR poskytol dostatočné vysvetlenie voľby komparátora.
Doplnenie prieskumu, ktorý uviedol, že 55 % pacientov na záchranej liečbe je počas liečby hospitalizovaných.	DR uviedol podrobnejšie informácie o metodike použitého prieskumu. Uviedol, že vychádzal z aritmetického priemeru údajov, ktoré poskytli respondenti.	Akceptujeme dostatočné vysvetlenie použitých údajov. V NIHO nastavení sme však k výsledkom prieskumu DR pripojili aj údaje od odborníkov oslovených NIHO a následne použili priemer všetkých údajov, viac v časti 5.2.6.
Doplnenie predpokladov a postup výpočtu predpokladaného počtu pacientov vhodných na liek Zynlonta vrátane penetrácie trhu pre účely výpočtu dopadu na rozpočet (BIA).	DR poskytol podrobnejšie vysvetlenie výpočtu počtu pacientov vrátane zahrnutia pacientov v štvrtej línii liečby progredujúcich po CAR-T. DR uviedol predpoklady penetrácie trhu.	Akceptujeme, že predložené informácie dostatočne vysvetlili údaje predložené vo FER. V NIHO nastavení sme však upravili niektoré predpoklady a postupy, čo malo dopad na výsledok BIA v nastavení NIHO (viac v časti 6).