

**Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu dospelých pacientov s
relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom po dvoch alebo
viacerých líniách systémovej liečby**
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35532; ATC skupina: L01XL04; ŠÚKL kód: 8935C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 10.03.2025*

Autori: Ing. Jana Juráková, PhD.; Lucia Grajcarová, M.Sc.; Mgr. Zuzana Katona, PhD.; MUDr. Matej Palenčár;
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň doplnenia podania, t. j. 31.10.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.11.2024), t. j. termín 10.03.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Kymriah aktuálne **nie je** na Slovensku v danej indikácii štandardne preplácaný. Liek Kymriah je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Kymriah v danej indikácii zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 10.03.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35532>.

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

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

Problematika

Folikulárny lymfóm (FL, diagnóza C82 podľa MKCH-10¹) je nádorové ochorenie B-lymfocytov, patriace do skupiny non-Hodgkinových lymfómov (NHL). Predstavujú 20 – 30 % všetkých prípadov NHL zaznamenaných v dospeljej populácii. Nekontrolovateľne množiace sa abnormálne B-lymfocyty sa hromadia v lymfatickom systéme, pričom len v 10 % prípadov sa nachádza izolovane v lymfatických uzlinách jednej časti tela. Môžu preniknúť aj do kostnej drene, kde narušujú tvorbu krvných doštičiek a červených krviniek. To môže viesť k únave, anémii a poruchám zrážanlivosti krvi. Medzi ďalšie klinické prejavy FL patrí bezbolestné zväčšenie lymfatických uzlín, horúčka bez zjavnej príčiny, infekcie, nočné potenie alebo nadmerný úbytok hmotnosti.

FL je pomaly rastúci, tzv. indolentný typ lymfómu. Podľa rozsahu ochorenia, teda podľa počtu a lokalizácie postihnutých lymfatických uzlín a ďalších orgánov, sa rozlišujú štyri štádiá FL: štádium I a II (lokalizované štádiá ochorenia) a štádiá III a IV (pokročilé ochorenie). Až 70 – 85 % pacientov je v čase diagnózy už v pokročilom klinickom štádiu III/IV. Ochorenie najčastejšie postihuje ľudí okolo 60 rokov, pričom častejšie sa vyskytuje u žien a jeho výskyt stúpa s vekom. Tento typ lymfómu sa vyznačuje nárastmi a poklesmi v intenzite príznakov a ochorenia, a to nielen počas liečby, ale aj pred diagnostikovaním. FL sa nedá vyliečiť štandardnými terapeutickými postupmi. Pri absencii symptómov ochorenia (aj u pacientov, ktorým sa ochorenie opätovne vracia, tj. relapsu) sa často v čase stanovenia diagnózy aktívne nelieči, pričom pacient môže byť sledovaný bez potreby okamžitej intervencie.

Tisagenlecleucel je inovatívne liečivo (čo je inovatívne liečivo je definované v článku 2 kapitoly 1 nariadenia európskeho parlamentu a rady č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu), ktoré obsahuje vlastné T-bunky pacienta upravené v laboratóriu tak, aby vytvárali proteín CAR². CAR sa dokáže naviazať na proteín CD19 nachádzajúci sa na povrchu nádorových buniek. Upravené T-bunky pacienta sa majú naviazať na nádorové bunky a usmrtiť ich.

Držiteľ registrácie požiadal 31.10.2024 o úhradu lieku Kymriah (liečivo tisagenlecleucel) pre balenie $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ bunková infúzna disperzia, intravenózne použitie, dis inf 1-3 (vak etylénavinylacetátový (EVA)) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA³ odporučila použitie lieku Kymriah v predmetnej indikácii v 03/2022. Liek Kymriah má status lieku určeného na inovatívne ochorenia podľa EMA pre FL od 07/2021.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva tisagenlecleucel (liek Kymriah) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo tisagenlecleucel (liek Kymriah) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tisagenlecleucel (liek Kymriah)?

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

² chimérický antigénový receptor (z angl. chimeric antigen receptor, CAR)

³ [EMA](#) z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Folikulárny (nodulárny) non-Hodgkinov lymfóm MKCH-10¹: C82. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dospelí pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby. Hradená liečba sa môže podávať iba v kvalifikovanom pracovisku. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), HEM (hematológ). <p>MeSH⁴: Follicular Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> tisagenlecleucel (tis-cel) je imunobunkové liečivo, pri ktorom sú pacientove vlastné T-bunky geneticky modifikované, aby vytvárali proteín CAR, ktorý má zabíjať nádorové bunky exprimujúce CD19. tis-cel sa podáva ako jednorazová intravenózna (i. v.) infúzia, liek je vo forme infúznej bunkovej disperzie obsiahnutej v infúzych vakoch. Koncentrácia CAR-T buniek závisí od indikácie a hmotnosti pacienta a šarže. Liek je určený iba na autológne použitie. <p>MeSH: tisagenlecleucel</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Režim BR (bendamustín + rituximab)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bendamustín je alkylačné činidlo, ktoré narúša syntézu a opravu DNA. Tým má spôsobiť smrť nádorových buniek. Podávaný je vo forme i. v. infúzie. Odporúčaná dávka B v kombinácii s R je 90 mg/m² plochy povrchu tela prvých dva dni 28-dňového cyklu (celkovo 6 cyklov). Rituximab je monoklonálna protilátka špecificky sa viažuca na transmembránový antigén C20 nachádzajúci sa na B-lymfocytoch, čím má vyvolať smrť týchto buniek. Podávaný je vo forme i. v. infúzie. DR predpokladá dávkovanie 375 mg/m² plochy povrchu tela v 1. deň cyklu. <p>Režim R-DHAP (rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina)</p> <ul style="list-style-type: none"> Rituximab (R) je popísaný vyššie pri režime BR. Dexametazón (DH) je syntetický glukokortikoid s protizápalovými účinkami. DR predpokladá jeho dávkovanie 40 mg denne v 1. – 4. deň 28 dňového cyklu. Cytarabín (A) je analóg pyrimidínu, ktorý inhibuje syntézu DNA. Vie sa tiež inkorporovať do DNA alebo RNA, čo môže zohrávať úlohu v jeho cytotoxicite. DR predpokladá dávkovanie 2 000 mg/m² v 2. deň 28-dňového cyklu. Cisplatina (P) je komplexná zlúčenina patriaca medzi cytostatiká, ktorá sa používa na liečbu nádorových ochorení. Má inhibovať syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb, čo má viesť až k bunkovej smrti. DR predpokladá dávkovanie 100 mg/m² v 1. deň 28-dňového cyklu.

⁴ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>Režim R-ICE (rituximab + ifosfamid + karboplatina + etopozid)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (R) je popísaný vyššie pri režime BR. • Ifosfamid (I) je analóg cyklofosfamidu, ktorého protinádorový účinok je založený na DNA alkylácii, čo narušá syntézu a opravu DNA, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek. Podávaný je vo forme i. v. infúzie. DR predpokladá dávkovanie 5000 mg/m² v 2. deň 21-dňového cyklu. • Karboplatina (C) podobne ako cisplatina vytvára pevné spojenie medzi reťazcami DNA, prípadne s ďalšou molekulou DNA, čo má viesť až k smrti nádorových buniek. Podávaná je vo forme i. v. infúzie. DR predpokladá dávkovanie AUC⁵ (max 800 mg) v 2. deň 21-dňového cyklu. <p>Etopozid (E) je alkaloid, jeho použitie vedie k rozštiepeniu DNA reťazca, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek. Podávaný je vo forme i. v. infúzie. DR predpokladá dávkovanie 100 mg/m² v 1. – 3. deň 21-dňového cyklu.</p> <p>Režim R-CHOP (rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (R) je popísaný vyššie pri režime BR. • Cyklofosfamid (C) je derivát oxazofosforínov. Cytotoxický účinok cyklofosfamidu je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA, čo má za následok poškodenie DNA a znemožnenie delenia buniek. DR predpokladá dávkovanie 750 mg/m² v 1. deň 21 dňového cyklu. • Doxorubicín (H) je fermentačný produkt huby <i>Streptomyces peucetius</i> a patrí do skupiny antibiotík s antineoplastickým účinkom. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Ak sa používa v kombinácii s inými protinádorovými látkami, dávky doxorubicínu sú 30 – 40 mg/m² každé tri týždne. • Vinkristín (O) je alkaloid získaný zo zimozelene druhu <i>Vinca rosea</i>, ktorý má blokovať delenie bunky počas metafázy. Môže ovplyvniť aj syntézu RNA, DNA alebo lipidov. DR predpokladá použitie 1,4 mg/m² v 1. deň 21 dňového cyklu. • Prednizón (P) je glukokortikoid na systémovú terapiu. Viazá sa v citlivých bunkách na cytozólové proteíny glukokortikoidných receptorov a ovplyvňujú funkcie mediátorov zápalovej odpovede, potlačenie humorálnej imunitnej odpovede a zníženie opuchu alebo zjazvenia tkaniva. DR predpokladá použitie 100 mg denne v 1. – 5. deň 21-dňového cyklu. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov relabujúceho alebo refraktérneho FL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, Cytarabine, Cisplatin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • CRR (z angl. complete response rate; miera kompletnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁶ a dotazníky špecifické pre ochorenie

⁵ AUC, z angl. area under the curve, plocha pod krivkou

⁶ [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.

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) nežiaduce udalosti stupňa ≥ 3 (z angl. severe adverse events) <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁷ a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁸, SÚKL⁹).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹⁰, IQWiG¹¹, CADTH¹², HAS¹³, ZIN¹⁴).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁷ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁸ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁹ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁰ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹¹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹² [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹³ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁴ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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