

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

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Štandardné hodnotenie lieku

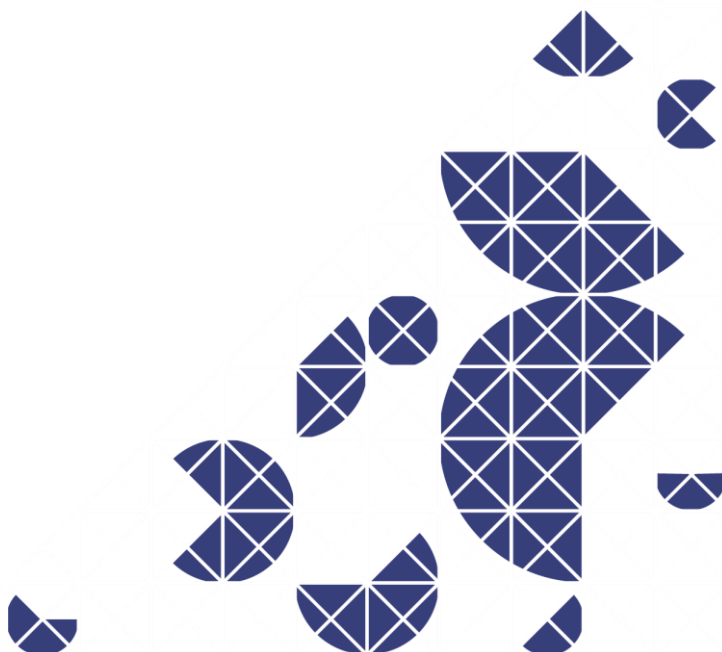
**Číslo žiadosti:**  
35532

**ATC skupina:**  
L01XL04

**ŠÚKL kód:**  
8935C

**Publikované dňa:**  
10.03.2025

**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  
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie: L141

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	4
Záver odborného hodnotenia .....	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritériá .....	12
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky .....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	16
2.4. Oslovení odborníci a 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. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	21
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	23
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	25
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	27
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	28
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) .....	28
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	28
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	29
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	31
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	32
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti .....	32
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti .....	33
4.3. Výsledky účinnosti .....	36
4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti .....	39
4.5. Výsledky bezpečnosti .....	40
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	45
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti .....	45
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	45
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	57
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	59
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	60
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet .....	60
6.2. Základný scenár predložený DR .....	60
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	62
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	65
7.1. Etická analýza .....	65
7.2. Organizačné aspekty .....	66
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	67
7.4. Právne aspekty .....	68
8. Zdroje .....	70
9. Apendix .....	75
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	75
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	76
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	79
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	83
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	84

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	12
---	----

Tabuľka 2: Histopatologická charakterizácia FL – WHO klasifikácia .....	19
Tabuľka 3: Ann-Arbor klasifikácia - určenie klinického štádia FL (revidovaná Lugano klasifikácia) .....	21
Tabuľka 4: Aktuálne zloženie liečby R/R FL v 3. línii podľa prieskumu DR.....	24
Tabuľka 5: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby.....	26
Tabuľka 6: Postupy nepovažované za relevantné komparátory – 3. lúnia liečby R/R FL .....	31
Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	33
Tabuľka 8: Charakteristiky pacientov v štúdií ELARA a v štúdií ReCORD pred a po vážení .....	35
Tabuľka 9: Výsledky z nepriameho porovnania v ukazovateli OS.....	36
Tabuľka 10: Porovnanie PFS v štúdií ELARA a v štúdií ReCORD-FL pred a po vážení .....	38
Tabuľka 11: Zloženie chemoterapeutických režimov v ramene komparátora.....	46
Tabuľka 12: Hodnoty AIC a BIC pre závislé porovnanie OS pre tis-cel a CHT.....	47
Tabuľka 13: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie celkového prežívania pre tis-cel.....	48
Tabuľka 14: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie celkového prežívania pre CHT .....	49
Tabuľka 15: Hodnoty AIC a BIC pre závislé porovnanie prežívania bez progresie pre tis-cel a CHT .....	52
Tabuľka 16: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie prežívania bez progresie pre tis-cel .....	52
Tabuľka 17: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie prežívania bez progresie pre CHT .....	52
Tabuľka 18: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....	54
Tabuľka 19: AE zahrnuté v modeli a ich výskyt.....	54
Tabuľka 20: Maximálna dĺžka liečby režimov CHT .....	55
Tabuľka 21: výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	57
Tabuľka 22: výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení.....	58
Tabuľka 23: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	59
Tabuľka 24: Počty pacientov s FL na Slovensku k 30.09.2024.....	60
Tabuľka 25: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia .....	61
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	61
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	62
Tabuľka 28: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia .....	63
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....	64
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....	64

## Obrázky

Obrázok 1: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené) .....	27
Obrázok 2: Dizajn štúdie ELARA .....	33
Obrázok 3: Celkové prežívanie v ITC (po vážení dát z ReCORD-FL).....	37
Obrázok 4: PFS v ITC (po vážení dát z ReCORD-FL) .....	38
Obrázok 5: Kvalita života v štúdií ELARA v čase od 3 do 36 mesiacov od podania liečby tis-cel (medián sledovania 40,6 mesiaca) .....	39
Obrázok 6: Prehľad AE v štúdií ELARA k DCO 29.03.2023.....	40
Obrázok 7: Štruktúra modelu.....	46
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene tis-cel v ukazovateli OS .....	49
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene CHT v ukazovateli OS .....	50
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v oboch ramenách v ukazovateli OS.....	51
Obrázok 11: Nastavenie NIHO a základný scenár DR v oboch ramenách v ukazovateli OS.....	51
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v oboch ramenách v ukazovateli PFS.....	53
Obrázok 13: Nastavenie NIHO a základný scenár DR v oboch ramenách v ukazovateli PFS .....	53

## Použité skratky

3+L      tretia a vyššia lúnia liečby

3L	tretia línia liečby
AE	adverse events - nežiaduce udalosti
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome – syndróm získanej imunitnej imunodeficiencie
AlloSCT	allogeneic stem cell transplantation - alogénna transplantácia kmeňových buniek
AMP	adenozín monofosfát
ATMP	advanced therapy medicinal product - produkt inovatívnej liečby
B	bendamustín
B2M	$\beta$ 2–mikroglobulín
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukaemia - B-bunková akútna lymfoblastová leukémia
BM	bone marrow - kostná dreň
BOR	best overall response - najlepšia kompletná odpoveď
BR	bendamustín + rituximab
CAR	chimeric antigen receptor - chimérický antigénový receptor
CAR-T	T bunky generované s chimérickými antigénovými receptormi
CD19	antigén CD19 (cluster of differentiation 19 antigene)
CDA	Canada's Drug Agency -Kanadská lieková agentúra
CNS	centrálna nervová sústava
CR	complete response - kompletná odpoveď
CRS	cytokine release syndrome - syndróm uvoľnenia cytokínov
CT	computed tomography - výpočtová tomografia
DCO	data cut-off
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma - difúzny veľkobunkový B-lymfóm
DR	držiteľ registrácie
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation - európska spoločnosť pre transplantáciu kostnej drene
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - východná kooperatívna onkologická skupina
EHA	European hematology association - Európska hematologická spoločnosť
EMA	European Medicines Agency – Európska lieková agentúra
EQ-5D-3L	The EuroQol five-dimensions, 3 levels – dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 3 úrovne odpovede
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions, 5 levels – dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
ESMO	European Society for Medical Oncology - európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
ESS	effective sample size - efektívna veľkosť vzorky
FER	farmako-ekonomický rozbor
FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index - prognostický index pre folikulárny lymfóm
FL	follicular lymphoma -folikulárny lymfóm
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires - kritériá na posúdenie veľkosti nádorovej masy
Hb	hemoglobín
HBV	hepatitis B virus - vírus hepatitídy B
HCV	hepatitis C virus - vírus hepatitídy C
HEM	hematológ
HIV	human immunodeficiency virus - vírus ľudskej imunodeficiencie
HR	hazard ratio - pomer rizík
CHT	chemoterapia

i.v.	intravenózne
ICUR	incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
ICUR	incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IL-6	interleukín 6
IO	indikačné obmedzenie
IRC	independent review committee - nezávislá revízná komisia
ISCT	International Society for Cellular Therapy - medzinárodná spoločnosť pre bunkovú terapiu
ITC	indirect treatment comparison - nepriame porovnanie liečob
JACIE	spoločná akreditačná komisia Medzinárodnej spoločnosti pre bunkovú terapiu a Európskej spoločnosti pre transplantáciu kostnej drene
KM	Kaplan-Meier
LDH	laktátdehydrogenáza
LU	lymfatické uzliny
LySK	Lymfómová skupina Slovenska
MEA	managed entry agreement - dohoda o riadenom vstupe – na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku
MeSH	medical subject headings - kľúčové medicínske pojmy
MID	minimal important difference - minimálny klinicky významný rozdiel
MR	magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N/A	not available - nedostupný údaj
NE	not estimable - neodhadnuteľné
NHL	Non-Hodgkinov lymfóm
NHS	National Health System - národný zdravotnícky systém
NOÚ	Národný onkologický ústav
OBI	obinutuzumab
ONK	onkológ
ORL	otorinolaryngológia
OS	overall survival - celkové prežívanie
OZ	občianske združenie
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PET	positron emission tomography - pozitronová emisná tomografia
PFS	progression-free survival - prežívanie bez progresie
POD24	progresia ochorenia do 24 mesiacov
PSM	partitioned survival model - model rozdeleného prežívania
R	rituximab
R/R	relabujúci/refraktérny
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia, z angl. randomized controlled trial
R-CVP	R + cyklofosamid + vinkristín + prednizolón
R-DHAP	rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina
R-ESHAP	R + etopozid + metylprednizolón + cytarabín + cisplatina
R-FC	R + fludarabín + cyklofosamid
R-FM	R + fluradabín + mitoxantrón
R-GDP	R + gemcitabín + dexametazón + cisplatina

R-CHOP	R + cyklofosamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón
R-ICE	R + ifosamid + karboplatina + etopozid
RTG	röntgen
SCT	stem cell transplantation - transplantácia kmeňových buniek
SPC	summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	státní ústav pro kontrolu léčiv
tis-cel	tisagenlecleucel
VZP	verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization – svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **vyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Kymriah v tretej a vyššej línii liečby dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym folikulárnym lymfómom (R/R FL). Pri výške úhrady 265 131 € za balenie lieku v ústavnej zdravotnej starostlivosti (požadovaná úhrada DR upravená o pokles DPH od 01.01.2025) liek Kymriah spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti v predmetnej populácii podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Neistota je spojená s nízkou kvalitou klinického dôkazu o prínose liečiva tisagenlecleucel modelovaného na základe neukotveného nepriameho porovnania (z angl. indirect treatment comparison, ITC).
- NIHO v pozitívnom odporúčaní predpokladá, že budú s DR dohodnuté podmienky, za ktorých nepríde k úhrade z verejného zdravotného poistenia, ak liek pacientovi po výrobe lieku nie je podaný. DR v komunikácii s NIHO deklaroval tento zámer pri žiadosti o zaradenie do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) v iných indikáciách. NIHO predpokladá tento zámer aj pri hodnotenej indikácii R/R FL. Farmakoekonomický model dodaný DR nezahŕňa tieto náklady.

### Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

### Odporúčame prehodnotiť liek Kymriah v čase dostupnosti kvalitnejšieho klinického dôkazu:

- Vzhľadom na neistotu spojenú s výsledkom hodnotenia nákladovej efektívnosti odporúčame liek Kymriah prehodnotiť v čase dostupnosti výsledkov z randomizovanej kontrolovanej štúdie fázy 3 (NCT05888493, LEDA), do ktorej aktuálne prebieha nábor. Výsledky z tejto štúdie by mohli poskytnúť dôkazy vyššej kvality s nižším rizikom skreslenia oproti ITC v súčasnej žiadosti. Ukončenie skúšania pre primárne výsledky je odhadované na 07/2028.

## Odôvodnenie

### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Folikulárny lymfóm (FL) je nádorové ochorenie B-lymfocytov, patriace do skupiny non-Hodgkinových lymfómov (NHL). FL je považovaný za nevyliciteľné zhubné ochorenie s veľmi variabilným priebehom. Vyznačuje sa chronickým remitujúcim a relabujúcim priebehom, v ktorom sa obdobia remisie striedajú s relapsmi. Väčšina pacientov s FL má celkovo dobrú prognózu. Niektorí pacienti prežívajú bez progresie viac ako 10 rokov, avšak prirodzený priebeh FL môže zahŕňať aj transformáciu na agresívnejší podtyp, pričom transformácia významne skraca celkové prežívanie. Medzi najčastejšie symptómy patria bezbolestné zväčšenie lymfatických uzlín, horúčka bez zjavnej príčiny, silné nočné potenie, slabosť a únava. Pri absencii symptómov ochorenia sa často v čase stanovenia diagnózy pacient aktívne nelieči, pričom môže byť sledovaný bez potreby okamžitej intervencie. Podľa občianskeho združenia Lymfoma a Leukémia Slovensko (OZ Lyl) zabezpečujú pomoc pacientom príbuzní, ktorí pomáhajú pacientom v každodennom živote. V súčasnosti (k 03/2025) je v SR jediné akreditované a certifikované centrum CAR-T bunkovej terapie (kam patrí aj liek Kymriah) pre dospelých pacientov, a to Klinika onkohematológie Národného onkologického ústavu (NOÚ) v Bratislave. Odborníci vnímajú potrebu budovať nové centrá pre podávanie CAR-T terapie s adekvátnym zázemím, čím sa zvýši dostupnosť terapie pre pacientov žijúcich v iných častiach Slovenska.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **tis-cel** = tisagenlecleucel
- Komparátormi sú režimy chemoterapie (CHT):
  - **BR** = bendamustín + rituximab
  - **R-DHAP** = rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina



- **R-ICE** = rituximab + ifosfamid + karboplatina + etopozid
- **R-CHOP** = rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón

### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Prínos liečby tis-cel oproti liečbe CHT považujeme v ukazovateli celkové prežívanie a prežívanie bez progresie na základe predloženého nepriameho porovnania za preukázaný.** Prínos v kvalite života a v bezpečnosti preukázaný nebol vzhľadom na chýbajúce komparatívne výsledky. Kvalita dôkazu o účinnosti tis-cel voči CHT je nízka, čo považujeme za zdroj významnej neistoty.
- ITC porovnávalo dáta zo štúdie ELARA a ReCORD-FL. Štúdia ELARA je prebiehajúca jednoramenná štúdia fázy 2 sledujúca účinnosť a bezpečnosť tis-cel u dospelých pacientov s R/R FL. Štúdia ReCORD-FL je neinterventná retrospektívna kohortová štúdia, v ktorej boli pacienti liečení rôznymi režimami CHT. V ITC bola použitá metóda vážená podľa šancí pre zaradenie do ELARA. Pacienti z ReCORD-FL boli v ITC vážení metódou využívajúcou *propensity score* v parametroch vek, pohlavie, predchádzajúca autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplantation, ASCT), počet predchádzajúcich liečebných cyklov, štádium ochorenia pri diagnóze, miesta postihnutia uzlín, dvojitá refrakterita a POD24.
- **Prínos tis-cel v celkovom prežívaní považujeme za preukázaný.** Na základe výsledkov ITC nebol medián celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) u pacientov na tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL bol po úprave vážením 35,6 mesiaca. Miera 3-ročného prežívania podľa KM odhadu bola u pacientov na tis-cel [ ] a [ ] v ramene CHT (po úprave vážením) zo štúdie ReCORD-FL. V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel [ ] mieru OS s HR [ ] podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík, rozdiely medzi ramenami [ ].
- **Prínos tis-cel v prežívaní bez progresie považujeme za preukázaný.** V rámci ITC nebol medián PFS u pacientov liečených tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL bol po vážení 11,5 mesiaca. KM odhad 3-ročnej miery PFS u pacientov na tis-cel predstavoval [ ] a u populácie liečenej CHT upravenej vážením bol [ ]. V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel [ ] mieru PFS s HR [ ] podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík, rozdiely medzi ramenami [ ].
- **Prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT v kvalite života nepovažujeme za preukázaný, nakoľko komparatívne dáta zo štúdie alebo z ITC nie sú dostupné.** Minimálny klinicky významný rozdiel definovaný DR v kvalite života bol v 36. mesiaci od podania tis-cel zaznamenaný u [ ] % pacientov na základe dotazníka FACT-Lym a v 24. mesiaci od podania tis-cel u [ ] % pacientov na základe domény o fyzickom stave, resp. u [ ] % pacientov na základe domény hodnotiacej mentálny stav podľa SF36 dotazníka. Priemerné skóre kvality života na základe dotazníka EQ-5D-3L bolo na začiatku [ ] a [ ] v 36. mesiaci.
- **Údaje o komparatívnej bezpečnosti nie sú dostupné, prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT považujeme za nepreukázaný.** V štúdii ELARA sa AE stupňa  $\geq 3$  vyskytli u 81 % pacientov. Medzi najčastejšie AE patrili neutropénia (43 %) a anémia (19 %). Bolo zaznamenaných 18 úmrtí (9 na následky AE, 8 v dôsledku progresie liečby a 1 z dôvodu podstúpenia eutanázie). Sledovanie v štúdii bolo ukončené do posledného zberu dát u [ ] ([ ] %) pacientov na základe rozhodnutia lekára a [ ] ([ ] %) pacientov z vlastného rozhodnutia. Vzhľadom na absenciu komparatívnych výsledkov je hodnotenie bezpečnosti limitované. Vnímate, že riziko úmrtia z AE môže byť vysoké, avšak nakoľko je dostupná iba jednoramenná štúdia, nevieme sa vyjadriť k porovnaniu s komparátorom. Predpokladáme, že riziko úmrtia na základe podanej intervencie je z časti zachytené vo výsledkoch ITC.
- **Predložené výsledky sú zaťažené viacerými zdrojmi neistoty.** Najvýraznejším je jednoramenný dizajn štúdie ELARA. K neistote prispievajú aj nezrelé dáta pre OS a tiež nízky počet pacientov v štúdii. Neistota vyplýva z použitia ITC pre porovnanie účinnosti tis-cel a komparátora, aj keď použitie metódy vážená podľa šancí s využitím *propensity score* znižuje neistotu oproti naivnému porovnaniu. Internú validitu ITC znižuje chýbajúce porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života, definícia progresie ako iniciácie ďalšej línie, neistota ohľadom podobnosti patientskych charakteristík medzi ramenami po vážení, ako aj malá výsledná vzorka pacientov.

- Z hľadiska externej validity považujeme za nedostatok nesúlady medzi požadovaným IO a dostupným dôkazom. Za zdroj neistoty rovnako považujeme zloženie režimov CHT v štúdií ReCORD-FL.

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

- **Tis-cel pri maximálnej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 265 131 € za balenie v NIHO nastavení spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** DR požaduje úhradu vo výške 277 757 € za balenie. Od 01.01.2025 došlo na Slovensku k úprave DPH na lieky, čím sa maximálna cena v ústavnej starostlivosti znížila na 265 131 € za balenie, preto sme v nastavení NIHO použili túto úhradu. Tis-cel dosahuje ICUR voči CHT v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške 99,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO tis-cel dosahuje ICUR voči CHT 167-tisíc €/QALY, teda tis-cel je nákladovo efektívny.** Tis-cel preukázal v NIHO nastavení klinický prínos voči štandardu liečby CHT + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■ €. ■■■
- **Výsledok NIHO je spojený so strednou neistotou** z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, ktorá pramení najmä z nízkej kvality klinického prínosu. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu.

### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške 3,3 mil. € a čistý dopad vo výške 3,1 mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie trhu a kapacít CAR-T centra/centier.

### **Doplnenie indikačného obmedzenia:**

- NIHO odporúča zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1“, nakoľko do ITC boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0 - 1. Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a drene (EBMT) odporúča CAR-T terapiu pacientom s ECOG skóre < 2, najmä kvôli zhoršenej odpovedi na liečbu u pacientov v horších stavoch.

### **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

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.10.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	31.10.2024
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	09.01.2025
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	10.3.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	130 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Folikulárny (nodulárny) non-Hodgkinov lymfóm</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C82.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>2</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.</li> <li>• Hradená liečba sa môže podávať iba v kvalifikovanom pracovisku.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), HEM (hematológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Follicular Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tisagenlecleucel (tis-cel)</b> je imunobunkové liečivo, pri ktorom sú pacientove vlastné T-bunky geneticky modifikované, aby vytvárali proteín CAR, ktorý má zabíjať nádorové bunky exprimujúce CD19.</li> <li>• tis-cel sa podáva ako jednorazová intravenózna (i. v.) infúzia, liek je vo forme infúznej bunkovej disperzie obsiahnutej v infúzných vakoch. Koncentrácia CAR-T buniek závisí od indikácie a hmotnosti pacienta a šarže.</li> <li>• Liek je určený iba na autológne použitie.</li> </ul> <p>MeSH: tisagenlecleucel</p>

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

<sup>2</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

<sup>3</sup> MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p><b>Režim BR (bendamustín + rituximab)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bendamustín (B)</b> 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/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela prvé dva dni 28-dňového cyklu (celkovo 6 cyklov).</li> <li>• <b>Rituximab (R)</b> 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/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela v 1. deň cyklu.</li> </ul> <p><b>Režim R-DHAP (rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rituximab (R)</b> je popísaný vyššie pri režime BR.</li> <li>• <b>Dexametazón (DH)</b> je syntetický glukokortikoid s protizápalovými účinkami. DR predpokladá jeho dávkovanie 40 mg denne v 1. – 4. deň 28 dňového cyklu.</li> <li>• <b>Cytarabín (A)</b> 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/m<sup>2</sup> v 2. deň 28-dňového cyklu.</li> <li>• <b>Cisplatina (P)</b> 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/m<sup>2</sup> v 1. deň 28-dňového cyklu.</li> </ul> <p><b>Režim R-ICE (rituximab + ifosfamid + karboplatina + etopozid)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rituximab (R)</b> je popísaný vyššie pri režime BR.</li> <li>• <b>Ifosfamid (I)</b> je analóg cyklofosfamidu, ktorého protinádorový účinok je založený na DNA alkylácii, čo narúša syntézu a opravu DNA, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek. Podávaný je vo forme i. v. infúzie. DR predpokladá dávkovanie 5000 mg/m<sup>2</sup> v 2. deň 21-dňového cyklu.</li> <li>• <b>Karboplatina (C)</b> 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 AUC<sup>4</sup>5 (max 800 mg) v 2. deň 21-dňového cyklu.</li> </ul> <p><b>Etopozid (E)</b> 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/m<sup>2</sup> v 1. – 3. deň 21-dňového cyklu.</p> <p><b>Režim R-CHOP (rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rituximab (R)</b> je popísaný vyššie pri režime BR.</li> <li>• <b>Cyklofosfamid (C)</b> 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/m<sup>2</sup> v 1. deň 21 dňového cyklu.</li> <li>• <b>Doxorubicín (H)</b> 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/m<sup>2</sup> každé tri týždne.</li> <li>• <b>Vinkristín (O)</b> 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/m<sup>2</sup> v 1. deň 21 dňového cyklu.</li> </ul>
---	---

<sup>4</sup> AUC, z angl. area under the curve, plocha pod krivkou

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prednizón (P)</b> je glukokortikoid na systémovú terapiu. Viaže 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.</li> </ul> <p>MeSH: Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, Cytarabine, Cisplatin</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>CRR</b> (z angl. complete response rate; miera kompletnej odpovede)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>5</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa <math>\geq 3</math> (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>5</sup> [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.

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO<sup>6</sup>
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničnej HTA inštitúcie (CDA<sup>7</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

<sup>6</sup> ESMO z angl. European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu

<sup>7</sup> CDA z angl. Canada's Drug Agency.

## 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 hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

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

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 28.11.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CDA.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 28.11.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). 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. Zároveň boli použité dáta z hodnotenia NIHO lieku Kymriah č. 21A a 21B a lieku Tecartus č.40 B. Dáta boli spracované autorkou (JJ) a kontrolované vedúcimi (ZK, LG).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 09.01.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (09.01.2025) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme 1 odborníka v oblasti liečby FL, ktorý nám poskytol vstup do hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 19.12.2024. Oslovené bolo občianske združenie (OZ) Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), ktoré nám poskytlo vstup.



## 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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

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

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

### 3. 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	Aká 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)

##### Ochorenie [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]

Folikulárny lymfóm (FL, diagnóza C82- podľa MKCH-10 [8]) je nádorové ochorenie vznikajúce v B-lymfocytoch. Patrí do skupiny non-Hodgkinových lymfómov (NHL) a predstavuje 20 – 30 % všetkých prípadov NHL zaznamenaných v dospeljej populácii. Nekontrolovateľne množiace sa abnormálne B-lymfocyty sa hromadia v lymfatickom systéme, pričom v 10 % prípadov sa nachádzajú izolovane v lymfatických uzlinách (LU) jednej časti tela. Môžu preniknúť do kostnej drene, kde narušujú tvorbu krvných doštičiek a červených krviniek. To môže viesť k únave, anémii a poruchám zrážanlivosti krvi.

FL je najčastejším indolentným (pomaly rastúcim) B-bunkovým NHL s rekurentným priebehom. Ide o heterogénne ochorenie odvodené z B-buniek germinálneho centra lymfatického folikulu, konkrétne z centrocytov a centroblastov. Zvyčajne vzniká ako primárny nodálny nádor (nodálne formy FL), no často postihuje aj extralymfatické oblasti a vo viac ako polovici prípadov aj kostnú dreň (extranodálne formy FL). Ochorenie postihuje častejšie ženy ako mužov [4, 7], pričom medián veku pri diagnóze je 60 rokov. Incidencia narastá s vekom [3, 4].

FL sa vo všeobecnosti rozdeľuje na niekoľko typov, pričom najčastejším je systémový FL. Medzi ďalšie typy patrí pediatrický typ FL, intrafolikulové neoplázie/*in situ* FL, primárne kožný FL a duodenálny typ FL. Navzájom sa líšia morfológickými a biologickými charakteristikami.

Podľa klasifikácie svetovej zdravotníckej organizácie (z angl. World Health Organisation, WHO) sa FL delia na FL nízkeho stupňa (1, 2) a vysokého stupňa (3A, 3B) [9, 10]. Stupeň nádoru sa určuje podľa zastúpenia centroblastov vo vzorke postihnutej lymfatickej uzliny (LU), ktoré sa zistia pod mikroskopom pri maximálnom zväčšení. Stupeň 3B má najväčší počet centroblastov a je považovaný za najagresívnejší. Preto si vyžaduje odlišný prístup k liečbe v porovnaní s ostatnými typmi lymfómu [3].

Tabuľka 2: Histopatologická charakterizácia FL – WHO klasifikácia

Stupeň FL	Charakteristika
<b>Grade 1</b> (nízky stupeň)	0 - 5 centroblastov v zornom poli vysokovýkonného mikroskopu
<b>Grade 2</b> (nízky stupeň)	6 - 15 centroblastov v zornom poli vysokovýkonného mikroskopu
<b>Grade 3</b> (vysoký stupeň)	> 15 centroblastov v zornom poli vysokovýkonného mikroskopu
Grade <b>3A</b>	Pri prevahe centroblastov sú prítomné aj identifikovateľné centrocyty
Grade <b>3B</b>	Zložený výlučne z centroblastov + prítomnosť plošných infiltrátov centroblastov

Zdroj: [9]

## Rizikové faktory ochorenia [1, 3, 5]

FL je druhým najčastejším podtypom lymfoidných malignít v západnej Európe. Príčina vzniku FL nie je úplne objasnená, avšak boli identifikované niektoré rizikové faktory, ktoré môžu prispievať k jeho rozvoju. Ročný výskyt tohto ochorenia sa zvýšil z 2 – 3 prípadov na 100 000 obyvateľov v 50. rokoch 20. storočia na 5 prípadov na 100 000 obyvateľov v súčasnosti, pričom tento nárast nie je jednoznačne vysvetlený.

Životný štýl, faktory životného prostredia a zdravotný stav môžu byť spojené s výskytom FL. Medzi faktory životného štýlu patrí výživa, pri ktorej bola zistená možná súvislosť medzi konzumáciou mäsa, mlieka a prítomnosťou dusičnanov a dusitanov v strave (nachádzajú sa v údeninách alebo konzervantoch). Naopak, ochranný efekt môže mať konzumácia polynenasýtených mastných kyselín, vitamínu D, ovocia a zeleniny. Príjem alkoholu bol spojený so zvýšeným rizikom FL, najmä u ľudí, ktorí začali piť alkohol pred 20. rokom života alebo konzumujú viac ako 19 g alkoholu denne. Fajčenie tiež predstavuje riziko, ktoré sa zvyšuje s intenzitou fajčenia. Faktory životného prostredia zahŕňajú pesticídy, ktoré údajne spôsobujú genetickú mutáciu spojenú so vznikom FL, pričom táto mutácia nebola zistená u zdravých jedincov bez diagnózy tohto ochorenia. Celkové oslabenie imunitného systému, napríklad pri syndróme získanej imunodeficiencie (z angl. Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), autoimunitných ochoreniach alebo imunosupresívnej liečbe sa spája so zvýšeným rizikom FL [3].

## Medzinárodný prognostický index pre folikulový lymfóm – FLIPI, FLIPI-2

Prognostický systém pre folikulové lymfómy zahŕňa dva hlavné indexy: **FLIPI** (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) a jeho modifikovanú verziu **FLIPI-2**, ktoré pomáhajú predpovedať priebeh ochorenia a riziko transformácie do agresívnejšieho lymfómu (DLBCL).

### FLIPI [11]:

- Hodnotí **celkové prežívanie** na základe 5 prognostických faktorov:
  1. Vek > 60 rokov
  2. Laktátdehydrogenáza (LDH) > norma
  3. Hladina hemoglobínu (Hb) < 120 g/l
  4. Klinické štádium podľa Ann Arbor III – IV
  5. Postihnutie > 4 lymfatických oblastí
- **Stratifikácia do rizikových skupín:**
  - **Nízke riziko:** 0 – 1 faktor
  - **Stredné riziko:** 2 faktory
  - **Vysoké riziko:** 3 – 5 faktorov

Pacienti s nízkym FLIPI skóre majú lepšiu prognózu celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) v porovnaní s vysokorizikovými pacientmi (vyššie FLIPI skóre).

### FLIPI-2 [12]:

- Zameriava sa na riziko **progresie/relapsu** a aplikuje sa pri začatí terapie.
- Hodnotí 5 klinických parametrov:
  1. Vek > 60 rokov
  2. Hladina Hb < 120 g/l
  3.  $\beta$ 2-mikroglobulín (B2M) > norma
  4. Infiltrácia kostnej drene
  5. Nádorový infiltrát/uzlina  $\geq$  6 cm

- **Stratifikácia do rizikových skupín:**
  - **Nízke riziko:** skóre 0
  - **Stredné riziko:** skóre 1 – 2
  - **Vysoké riziko:** skóre 3 – 5

Pacienti s nízkym FLIPI-2 skóre majú lepšie prežívanie bez progresie (z angl. progression free survival, PFS) v porovnaní s vysokorizikovými (vyššie FLIPI-2 skóre).

### Závažnosť a symptómy [1, 3, 4, 5]

FL je aktuálne považovaný za nevyliciteľné zhubné ochorenie s veľmi variabilným priebehom. Väčšina pacientov s FL má celkovo dobrú prognózu. 70 – 85 % pacientov je v čase diagnózy v pokročilom klinickom štádiu III/IV (Tabuľka 3). FL sa vyznačuje chronickým remitujúcim a relabujúcim priebehom, v ktorom sa obdobia remisie striedajú s relapsmi. Niektorí pacienti prežívajú bez progresie viac ako 10 rokov. Ak pacienti nedosiahnu po liečbe ani parciálnu remisiu, sú považovaní za refraktérnych voči chemoterapii. Prirodzený priebeh FL môže zahŕňať aj transformáciu na agresívnejší histologický podtyp, najčastejšie na DLBCL, pričom transformácia významne skracuje celkové prežívanie – približne na polovicu oproti netransformovanému FL.

Klinické prejavy FL možno rozdeliť na lokálne a celkové. Lokálne prejavy závisia od miesta postihnutia a vyskytujú sa u nodálnych aj extranodálnych foriem FL. Nodálne formy FL sa prejavujú ako lokalizované alebo generalizované nebolestivé zväčšenie LU (lymfadenomegália), takže LU môžu splývať a vytvárať veľké masy (tzv. „bulky“ masy), ktoré môžu tlačiť na nervovo-cievne zväzky a spôsobovať lokálne ťažkosti, napríklad útlak ciev či orgánov. Primárne extranodálne formy sú zriedkavé a prejavujú sa podľa miesta výskytu, najčastejšie vo forme indolentných kožných prejavov. Pokročilé formy FL často sprevádzajú celkové príznaky ako hepatosplenomegália a infiltrácia kostnej drene, čo môže viesť k cytopénii, t. j. k zníženiu počtu krvných buniek. Celkovo príznaky môžu zahŕňať:

1. **Bezbolestné zväčšenie LU** – najmä na krku, v podpazuší a/alebo v slabinách. Ak sa FL rozvíja v hlbokých LU, môže spôsobovať útlak životne dôležitých orgánov a vyvolávať príznaky ako:
  - Chronický kašeľ
  - Dýchacie ťažkosti
  - Bolesť na hrudníku
  - Bolesť brucha alebo chrbtice
- **Horúčka bez zjavnej príčiny**
- **Silné nočné potenie**
- **Neželané alebo mimovoľné zníženie hmotnosti**
- **Slabosť a únava** – tento príznak môže byť dôsledkom anémie. Fyzicky aktívni pacienti si často všimnú symptómy až pri závažnejšom priebehu anémie.
- **Infekcie** – časté alebo opakujúce sa infekcie môžu byť výsledkom oslabenia imunitného systému, ktorý je ovplyvnený ochorením.
- **Krvácanie** – v dôsledku zníženia počtu krvných doštičiek môže dochádzať ku:
  - Krvným výronom (modrinám)
  - Krvácaniu z nosa alebo ďasien
  - Tvorbe malých červených škvŕniak na koži (petechie), obvykle na dolných končatinách.

**B-symptómy:** Príznaky 2 – 4 (horúčka, nočné potenie, úbytok hmotnosti) sú známe ako B-symptómy a zohrávajú dôležitú úlohu pri určovaní štádia ochorenia.

OZ LyL uvádza, že život pacientov sa kvôli ochoreniu výrazne zmenil a stretávali sa so zvýšenou psychickou aj fyzickou záťažou. Zároveň opisuje potrebu starostlivosti o pacienta s FL v okruhu rodiny (sprevádzanie pacientov na vyšetrenia, pomoc v domácnosti a pod.). Navyše opatrovatelia musia často znášať a zaujímať postoj k náladám a psychickým výkyvom pacienta spôsobených ťažkou životnou situáciou alebo liekmi/ chemoterapiou. Predmetné ochorenie má teda výrazný vplyv aj na blízke okolie pacienta.

### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnóza FL môže byť stanovená na základe príznakov alebo výsledkov zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení, často aj u pacientov bez príznakov. Pre stanovenie diagnózy FL je nevyhnutná exstirpácia celej zväčšenej uzliny a kompletne histologické vyšetrenie, ktoré zahŕňa aj imunohistochemiu, vykonané na pracovisku s dostatočnou skúsenosťou v diagnostike hematologických malignít. Dôležité sú tiež vyšetrenia trepanobiopsie (histologické vyšetrenie kostnej drene vrátane imunofenotypizácie), myelogramu, náteru periférnej krvi, imunofenotypizácie, ako aj cytogenetické a molekulárno-genetické vyšetrenia. Pre určenie klinického štádia ochorenia sú kľúčové výsledky zobrazovacích vyšetrení: celotelová výpočtová tomografia (z angl. Computed Tomography, CT) alebo presnejšia a citlivejšia pozitronová emisná tomografia (z angl. Positron Emission Tomography, PET)/CT. Určenie štádia ochorenia spolu s prognostickými faktormi je rozhodujúce pre stanovenie terapeutickú stratégiu u každého pacienta [1, 3, 5].

#### Klasifikácia FL [1, 3, 4, 5]

Na určenie klinického štádia malígnych lymfómov, vrátane FL, sa používa Ann Arbor klasifikácia, respektíve jej modifikovaná verzia známa ako Lugano klasifikácia [13]. Podľa rozsahu ochorenia, teda podľa počtu a lokalizácie postihnutých LU a ďalších orgánov, sa rozlišujú štyri štádiá FL: štádium I a II (lokalizované štádiá ochorenia) a štádiá III a IV (pokročilé ochorenie). Modifikovaná Ann Arbor klasifikácia osobitne vyčleňuje klinické štádium II s masívnym postihnutím a prítomnosťou tzv. „bulky“ masy označované ako štádium II „bulky“ choroba.

Okrem toho sa na popis štádia ochorenia zohľadňuje prítomnosť alebo neprítomnosť celkových B-symptómov, ktoré sa uvádzajú písmenami „B“ (prítomné) alebo „A“ (neprítomné). Písmeno E značí postihnutie tkaniva mimo LU (extralymfatické tkanivo).

Tabuľka 3: Ann-Arbor klasifikácia - určenie klinického štádia FL (revidovaná Lugano klasifikácia)

Klinické štádium HL	Charakteristika
Štádium I	Postihnutie 1 oblasti LU <i>alebo</i> 1 extralymfatického orgánu (IE)
Štádium II	Postihnutie 2 a viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice <i>alebo</i> štádium I a II s postihnutím susedného extralymfatického orgánu (IIE) vrátane postihnutia 1 <i>alebo</i> viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice
Štádium II „bulky“	Štádium II s masívnym „bulky“ postihnutím (masa uzlín vo veľkosti > 6 cm)
Štádium III	Postihnutie viacerých oblastí LU <i>alebo</i> orgánov na oboch stranách bránice, ktoré môže byť sprevádzané postihnutím sleziny (IIIS)
Štádium IV	Difúzne <i>alebo</i> viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí
E	Priame extranodálne rozšírenie z LU <i>alebo</i> jedno izolované miesto extranodálnej choroby
A	Bez celkových B-symptómov
B	Prítomné B-symptómy

Zdroj: [1, 13]

#### Posúdenie veľkosti nádorovej masy a aktivity ochorenia – GELF kritériá

Pri rozhodovaní o začatí liečby pacientov s FL je dôležité posúdiť rozsah celkovej nádorovej masy pomocou GELF (z fran. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kritérií. Prítomnosť aspoň jedného z týchto kritérií je indikáciou na zahájenie liečby [14]. U pacientov s malou nádorovou masou, ktorí nespĺňajú žiadne z uvedených kritérií, nie je okamžité zahájenie liečby potrebné. Pre takýchto pacientov je vhodná stratégia „watch and wait“, čo znamená pravidelné sledovanie až do zjavnej progresie ochorenia *alebo* objavenia sa príznakov.

GELF kritériá na posúdenie veľkosti nádorovej masy FL sú nasledovné:

- Tumorová masa s priemerom  $\geq 7$  cm
- Postihnutie uzlín v minimálne 3 oblastiach, pričom každá má priemer  $\geq 3$  cm

- Splenomegália, slezina presahujúca líniu pupku
- Prítomnosť serózných výpotkov (ascites, fluidothorax), postihnutie orbity alebo epidurálneho priestoru
- Cytopenia spôsobená útlakom kostnej drene (leukocyty  $< 1,0 \times 10^9/l$  a/alebo trombocyty  $< 100 \times 10^9/l$ )
- Leukemizácia ( $> 5 \times 10^9/l$  lymfómových buniek v periférnej krvi)
- B-symptómy
- LDH vyššie ako norma alebo B2M  $\geq 3$  g/dl
- Výkonnostný stav  $\geq 1$

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre medicínsku onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) z roku 2021 [9] by mala byť diagnostika FL založená na chirurgickej vzorke alebo excízii biopsie LU. Odstránenie len časti LU s použitím širokej ihly („core“ biopsia) sa odporúča iba u pacientov bez ľahko prístupných LU (napr. retroperitoneálnych), aby sa zhodnotila možná transformácia v takýchto miestach. Pri diagnostike treba brať do úvahy možnú heterogenitu FL, pričom histologickú klasifikáciu môže byť ťažké vyhodnotiť na základe „core“ biopsie. V prípade neadekvátneho materiálu môže byť potrebná rebiopsia. Aspirácie tenkou ihlou sú na spoľahlivú primárnu diagnózu nedostatočné. Histologická správa by mala uvádzať diagnózu podľa aktuálnej klasifikácie WHO. Histologické triedenie biopsií LU sa vykonáva na základe priemerného počtu centroblastov na vysoko zväčšené pole. FL stupeň 3B (s listami centroblastov) sa považuje za agresívny lymfóm a lieči sa podľa toho, zatiaľ čo stupne 1, 2 a 3A sa liečia ako indolentné. Patologické preskúmanie, najmä pri stupni 3A alebo 3B, by mal vykonať odborný hematopatológ.

Prehľad odporúčaní ESMO [9] pre diagnostiku a hodnotenie FL:

1. Určenie štádia ochorenia:
  - Štádium ochorenia sa stanovuje podľa Ann Arbor klasifikácie.
  - Počiatočné vyšetrenia:
    - Aspirácia kostnej drene (z angl. bone marrow, BM) a biopsia na potvrdenie postihnutia.
    - CT vyšetrenie: krk, hrudník, brucho a panva.
2. PET/CT vyšetrenie:
  - Odporúčané ako štandard na rutinné určenie štádia.
  - Povinné na potvrdenie lokalizovaného ochorenia v štádiu I/II pred iniciálnou rádioterapiou
3. Laboratórne testy:
  - Kompletný krvný obraz.
  - Rutinná krvná biochémia:
    - Imunoglobulíny, LDH, B2M, kyselina močová.
  - Skriningové testy na infekcie:
    - vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. human immunodeficiency virus, HIV), vírusy hepatitídy B a C (z angl. Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, HBV a HCV).
4. Prognostické hodnotenie:
  - Použitie FLIPI a FLIPI-2 indexov na stanovenie prognózy.
  - PRIMA index [15] (prognostický index pre indolentné lymfómy posudzujúci riziko na základe hladiny B2M), môže byť zahrnutý na ďalšie hodnotenie prognózy a výber stratégie liečby.

Diagnostické postupy podľa českej Červenej knihy [2] sa zhodujú s odporúčaniami ESMO a zahŕňajú hematopatologické vyšetrenie ako základ pre stanovenie diagnózy FL, ďalej PET/CT vyšetrenie ako štandardnú súčasť určovania štádia ochorenia. Klasifikácia klinického štádia prebieha podľa revidovanej Ann Arbor Lugano klasifikácie. Prognostická stratifikácia prebieha pomocou využitia indexov FLIPI, FLIPI-2 a PRIMA-PI. Rozhodovanie o začatí liečby vychádza z GELF kritérií, ktoré hodnotia veľkosť nádorovej masy.

V oblasti diagnostiky a liečby malígnych lymfómov na Slovensku bola posledná aktualizácia odporúčaní pripravených Lymfómovou skupinou Slovenska (LySK) vydaná v roku 2018. V týchto odporúčaníach však chýba samostatná a aktualizovaná kapitola venovaná diagnostike a stratégii liečby pacientov s FL, na ktorej sa podľa LySK pracuje [16 (str. 12)].

### 3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Štandardná diagnostika pacientov s FL na Slovensku je v súlade s medzinárodnými postupmi [17]. Diagnostické procesy zahŕňajú:

- Histologické a morfológické vyšetrenia na presné určenie diagnózy.
- Laboratórne analýzy vrátane biochemických a hematologických parametrov.
- Imunofenotypizačné metódy na identifikáciu bunkových markerov.
- Cytogenetické a molekulárno-biologické vyšetrenia na detekciu genetických a molekulárnych zmien.

Po diagnostikovaní nasleduje klasifikácia na základe klasifikačných systémov (Ann Arbor), ako aj stratifikácia pacientov podľa dostupných medzinárodných prognostických indexov ako sú FLIPI a FLIPI-2.

OZ LyL uviedlo, že pacienti po objavení príznakov najčastejšie navštívili všeobecného lekára, ktorý ich referoval v závislosti od druhu príznakov k špecialistom (ORL, pneumológ, ortopéd, gastroenterológ, neurológ, gynekológ, hematológ a onkológ, ako aj psychológ a psychiater a iní) na zistenie príčiny zdravotných problémov a komplikácií. Ďalej pacienti pre zistenie diagnózy absolvovali rôzne testy krvi, rádiologické vyšetrenia (CT, MR, RTG) a pre definitívne potvrdenie diagnózy aj chirurgický odber vzorky uzliny a PET/CT, prípadne trepanobiopsiu. Podľa vyjadrení OZ LyL je doba od návštevy všeobecného lekára po stanovenie diagnózy rôzna – od 2 týždňov po 4 mesiace.

Podľa odborníka je v súčasnosti FL diagnostikovaný biopsiou/histologizáciou patologickej lymfatickej uzliny alebo iného tkaniva; zobrazovacími metódami, vyšetrením kostnej drene a klinickým vyšetrením.

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

#### 3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

##### Odporúčania pre liečbu relapsu FL podľa ESMO (2021) [5]:

Podľa ESMO odporúčaní z roku 2021 môžu byť asymptomatickí pacienti s relapsom FL a malou nádorovou masou iba sledovaní. V prípade včasného systémového relapsu (menej ako 12 – 24 mesiacov od predchádzajúcej liečby) sa odporúča podanie imunochemoterapeutického režimu na báze rituximabu (R), pričom by sa mal zvoliť iný režim, než bol použitý v predchádzajúcej línii, napríklad:

- Režim bendamustín + R (BR)
- Režim R + cyklofosamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón (R-CHOP)
- R s chemoterapeutickými režimami na báze platiny, fludarabínu a alkylačných látok:
  - Režimy R + dexametazón + cytarabín + cisplatina (R-DHAP) a R + etopozid + metylprednizolón + cytarabín + cisplatina (R-ESHAP);
  - Režimy R + cyklofosamid + vinkristín + prednizolón (R-CVP), R + fludarabín + cyklofosamid (R-FC), R + fluradabín + mitoxantrón (R-FM);
- režim R + lenalidomid.

Pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu, pokračujú v udržiavacej terapii R podávaným každé tri mesiace počas dvoch rokov. U symptomatických pacientov s relapsom a malou nádorovou masou je možné zvážiť monoterapiu R. V prípadoch refraktérnosti na R (neodpovedanie na liečbu alebo remisia kratšia ako 6 mesiacov) sa odporúča kombinácia obinutuzumabu (OBI) s bendamustínom (B), po ktorej nasleduje udržiavacia terapia OBI v monoterapii. U pacientov v 3 a vyššej línii liečby je odporúčaná monoterapia idelalisibom. Rádioimunoterapia môže byť účinnou terapeutickou možnosťou pre starších pacientov s FL, najmä ak ich komorbidity vylučujú použitie chemoterapie. U vybraných mladších pacientov s neskoršími recidívami a vysokým rizikovým profilom alebo relapsom po autológnej transplantácii kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplantation, ASCT) sa môže zvážiť potenciálne kuratívna alogénna transplantácia kmeňových buniek (z angl. allogeneic stem cell transplantation, alloSCT), prednostne s použitím kondicionovania so zníženou dávkou. Liečbu CAR-T terapiou uvádza ESMO ako možnú cestu k dlhodobým remisiám u relabovaných pacientov s FL.

### Odporúčania podľa českej Červenej knihy z roku 2023 [2]:

České odporúčania sú v súlade s odporúčaniami ESMO a rozlišujú medzi asymptomatickými pacientami, ktorých je odporúčané sledovať do progresie vyžadujúcej liečbu a symptomatickými pacientami, pre ktorých sa odporúčajú nasledovné liečby:

- Režimy R-CHOP, BR
- Režim R + lenalidomid
- Režimy R-ESHAP, R-DHAP, R + ifosfamid + karboplatina + etopozid (R-ICE), R + gemcitabín + dexametazón + cisplatina (R-GDP)
- CAR-T terapie (pre 3+ líniu)
- Mosunetuzumab (pre 3+ líniu)
- B + obinutuzumab; idelalisib u pacientov, ktorí nereagujú na R
- Účasť v štúdií
- Paliatívna terapia

Po dosiahnutí kompletnej/ čiastočnej remisie a odporúča zväziť udržiavaciu liečbu R po 3 mesiacoch po dobu 3 roky alebo do progresie ochorenia alebo liečbu obinutuzumabom (u pacientov, ktorí nereagujú na R) po 2 mesiacoch po dobu 2 rokov.

### 3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Vzhľadom na staršie národné odporúčania (2008) [4] sa klinická prax na Slovensku riadi medzinárodnými odporúčaniami [17].

DR predložil prieskum zaoberajúci sa epidemiologickými údajmi o výskyte ochorenia a manažmente liečby dospelých pacientov s R/R FL [18]. V prierezovej kvantitatívnej štúdií bolo oslovených 7 pracovísk (všetky pracoviská na Slovensku zabezpečujúce liečbu FL) zabezpečujúcich diagnostiku, liečbu a zdravotnú starostlivosť dospelých pacientov s FL metódami osobných rozhovorov a štruktúrovaných dotazníkov. Ku dňu 30.09.2024 sa získali údaje o počtoch dospelých pacientov s FL, ako aj o aktuálnych liečebných postupoch u predliečených pacientov s R/R FL v 3. línii. Podľa prieskumu je imunochemoterapia na báze R na Slovensku najčastejšou liečbou v 3. línii pacientov s recidivujúcim/refraktérnym (R/R) FL. Ide o pacientov s indolentným FL stupňa 1 – 3A. Liečba FL stupňa 3B, ktorý sa radí medzi agresívne lymfómy sa riadi postupmi platnými pre difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL). V zložení liečby R/R FL v 3. línii dominujú režimy BR, R-DHAP a R-ICE. U ■■■ % pacientov, ktorí odpovedali na imunochemoterapiu v tretej línii, sa pokračuje v udržiavacej liečbe R v monoterapii.

Tabuľka 4: Aktuálne zloženie liečby R/R FL v 3. línii podľa prieskumu DR

Liečba FL v 3. línii (stupeň 1 – 3A)	Podiel pacientov (%)
R-DHAP	
BR	
R-ICE	
R-CHOP	
R-GDP	
R-FC	
R + cyklofosfamid+ vinkristín+ prednizón (R-COP)	
Cyklofosfamid+ vinkristín+ prokarbazín+ prednizón (COPP)	
Lenalidomid	
R + kortikoid	
R monoterapia	
Rádioterapia	
Klinické štúdie	
BSC	

Zdroj: [1]

Podľa odborníka sa liečba riadi odporúčaniami LySK. Používajú sa rôzne režimy CHT (BR, R-CHOP, R-DHAP, R-ICE). Niekedy je nahrádzaný R inou anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (obinutuzumab). Ďalej sa používajú



imunoterapie, rituximab + lenalidomid, vysokodávkovaná chemoterapia s transplantáciou kmeňových buniek (z angl. stem cell transplantation, SCT).

Podľa OZ LyL pacient absolvuje liečbu pod vedením hematológom, v rámci ktorej je podávaná chemoterapia, rádioterapia, prípadne biologická liečba. Pacient chodí na kontroly každé 1 – 3 mesiace. Taktiež potrebuje spoluprácu s rôznymi špecialistami (podľa typických nežiaducich účinkov, ako sú tráviace problémy, slabosť a malátnosť, neurologické prejavy a neuropatie, náchylnosť na infekcie, problémy so zubami, strata vlasov). Z informácií od LyL tiež vyplýva, že pacienti na Slovensku majú povedomie o lieku Kymriah. Pacienti dostali kompletne a konkrétne informácie k liečivu od ošetrojúceho hematológom ústne aj písomne. Okrem toho im bolo poskytované medicínske poradenstvo v OZ LyL. Pacienti pociťovali rôzne vedľajšie účinky.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

#### Tisagenlecleucel (tis-cel) [20, 21]

Tis-cel je autológne, imunobunkové onkologické liečivo, ktoré obsahuje vlastné T-bunky pacienta, ktoré boli v laboratóriu upravené transgénom, aby vytvárali proteín nazývaný chimérický antigénový receptor (Chimeric antigen receptor, CAR). CAR sa dokáže na povrchu nádorových buniek naviazať na proteín CD19. Upravené T-bunky podané pacientovi sa majú naviazať na nádorové bunky a usmrtiť ich [19, 20].

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu bunkovej infúznej disperzie tis-cel (obsahuje  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek, koncentrácia závisí od šarže) určenej na jednorazové intravenózne použitie. Koncentrácia CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek závisí od indikácie a telesnej hmotnosti pacienta, zloženie aj počet buniek sa líši medzi jednotlivými šaržami. Bunková disperzia je v etylénavinylacetátových infúzných vakoch [21, 20].

Dávkovanie podľa SPC pre dospelých pacientov s FL:

- $0,6$  až  $6 \times 10^8$  CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek (nezohľadňuje sa telesná hmotnosť)

#### Indikácia pacienta, príprava a podanie liečby tis-cel [21, 22, 23]

V tejto časti uvádzame predpokladaný priebeh liečby na základe popisu a zdrojov poskytnutých DR v tomto konaní a v priebehu NIHO hodnotenia lieku Kymriah č. 21B (ID konania 26433). Liečba tis-cel môže prebiehať iba v akreditovaných liečebných centrách. Materské pracovisko indikuje pacienta na liečbu tis-cel, ktoré následne osloví akreditované centrum. Indikáciu každého pacienta na túto liečbu musí schváliť indikačná komisia (multidisciplinárny tím lekárov). Následne má prebiehať komunikácia so zdravotnou poisťovňou a DR, od ktorých je tiež potrebné schválenie. Dôležitá je správna indikácia pacienta na liečbu. Stav pacientovho ochorenia je potrebné dôsledne vyhodnotiť, keďže celý proces (vrátane indikácie pacienta, schvaľovania úhrady, komunikácie s DR, výroba tis-cel) môže trvať až tri mesiace. Selekcia pacientov je nutná aj z dôvodu rizika závažných nežiaducich účinkov liečby. Indikovaný pacient má mať výkonnostný stav podľa ECOG<sup>8</sup> v rozmedzí 0 – 2, má byť bez ťažkého poškodenia funkcie srdca, pľúc, pečene alebo obličiek, bez aktívnej nekontrolovanej infekcie. Podrobné odporúčania pre indikačné a vylučovacie kritériá pre CAR-T bunkovú liečbu ako aj správne použitie CAR-T bunkovej terapie boli publikované Európskou spoločnosťou pre transplantáciu kostnej drene (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation), Spoločnou akreditačnou komisiou Medzinárodnej spoločnosti pre bunkovú terapiu (z angl. International Society for Cellular Therapy, ISCT) a EBMT (JACIE) a Európskou hematologickou spoločnosťou (European hematology association, EHA) [24].

Predpokladáme intravenózne podanie tis-cel pacientovi v rámci ústavnej starostlivosti. Nevyhnutné je podanie v kvalifikovanom centre s náležite vyškoleným personálom. Bunkovú disperziu je potrebné podať bezprostredne po rozmrazení. Po rozmrazení sa má disperzia uchovávať pri teplote 20 – 25 °C a podať infúzne do 30 minút, aby sa udržala životaschopnosť buniek (vrátanie prerušenia počas infúzie). Rozmrazenie a podanie infúzie je teda potrebné časovo skoordinať. Samotné podanie tis-cel pacientovi prebieha formou intravenózne infúzie cez intravenóznou hadičku neobsahujúcu latex a bez filtra na odstránenie leukocytov [20].

Z dôvodu potencióálnych závažných nežiaducich účinkov a možných komplikácií ako syndróm uvoľnenia cytokínov (Cytokine release syndrome, CRS) a neurotoxicita, ktoré môžu mať rýchly nástup, je odporúčaná hospitalizácia pacienta počas prvých 14 dní (podľa odporúčaní EBMT, 10 dní podľa SPC) po podaní tis-cel [20, 21,

<sup>8</sup> Eastern Cooperative Oncology Group performance status – metóda hodnotenia celkového stavu/stavu telesnej výkonnosti onkologického pacienta v škále 0 (plne aktívny) – 5 (mŕtvy).

24]. Po prepustení z nemocnice sa má pacient dva týždne zdržiavať vo vzdialenosti do 60 minút od nemocnice, kde mu bola podaná liečba (alebo v blízkosti centra so stále dostupným personálom schopným rozoznať a liečiť stavy ako CRS alebo neurologické komplikácie) [20, 21]. Pred podaním infúzie musí byť na pracovisku dostupný tocilizumab (v prípade výpadku tocilizumabu príslušné alternatívne opatrenia na liečbu CRS) pre každého pacienta na použitie v prípade výskytu CRS a vybavenie pre núdzové situácie. Tocilizumab je považovaný za základ liečby CRS pri CAR-T bunkovej terapii pre jeho schopnosť blokovať interleukín 6 (IL-6) [25]. Liečebné centrum musí mať prístup k tocilizumabu do 8 hodín [20].

Tabuľka 5: Odporúčania EBMT/JACIE/EHA z roku 2021 – kritériá pre výber pacientov vhodných na indikáciu CAR-T bunkovej liečby

Kritériá pre liečbu	Odporúčanie	Komentár
Vekový limit	Bez vekového limitu	Rozhodnutie má byť založené na fyzickom stave pacienta, nie veku. Limitujúcim faktorom môže byť schopnosť získania dostatočného počtu buniek aferézou [26] <sup>9</sup> u malých detí a dojčiat.
Výkonnostný stav	ECOG < 2, Karnofsky > 60 % alebo Lansky >60%	Aj keď boli pacienti s ECOG > 1 liečení mimo klinických skúšaní, bolo to asociované so signifikantne zníženým OS a PFS.
Očakávaná dĺžka života	> 6 – 8 týždňov	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík.
Vysoká tumorová záťaž	Potrebné posúdenie prínosov a rizík	Vysoká nádorová záťaž pri B-ALL a DLBCL je rizikovým faktorom zlyhanie liečby a vyššej toxicity.
Malígne ochorenie v anamnéze	Absencia aktívneho malígneho ochorenia vyžadujúceho liečbu (okrem nemelanómového karcinómu kože alebo <i>in situ</i> karcinómu).	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík.
Alogénna transplantácia kostnej drene v anamnéze	Nie je kontraindikáciou	Nie je kontraindikáciou ak pacient nie je na imunosupresii, u ALL môže zvýšiť riziko CAR-T toxicity.
Predchádzajúce liečby zamerané na antigénový cieľ CAR-T (bišpecifické protilátky, predchádzajúce CAR-T)	Nie je kontraindikáciou, antigénovú negativitu je potrebné vylúčiť pri relapse po cielej liečbe (hlavne pri B-ALL).	Znížená expresia CD-19 nemusí znížiť účinnosť, predchádzajúca liečba blinatumomabom môže ovplyvniť účinnosť.
Imunosupresívna liečba	Relatívna kontraindikácia	Akákoľvek systémová imunosupresívna liečba môže ovplyvniť účinnosť liečby.
Infekcie	Aktívna infekcia, virémia je kontraindikáciou. V prípade pozitívneho PCR testu na COVID-19 sa má liečba oddialiť.	Infekciu je potrebné liečiť, pacient má byť stabilný pred leukaferézou. HIV môže byť kontraindikáciou pre niektoré CAR-T terapie.
Postihnutie CNS v anamnéze	Relatívna kontraindikácia	Potrebné dôsledné zváženie pomeru prínosov a rizík. V klinických skúšaní ako exklúzne kritérium.

B-ALL – z angl. B-cell acute lymphoblastic leukaemia, B-bunková akútna lymfoblastová leukémia, CNS – centrálna nervová sústava

Zdroj: [21, 24]

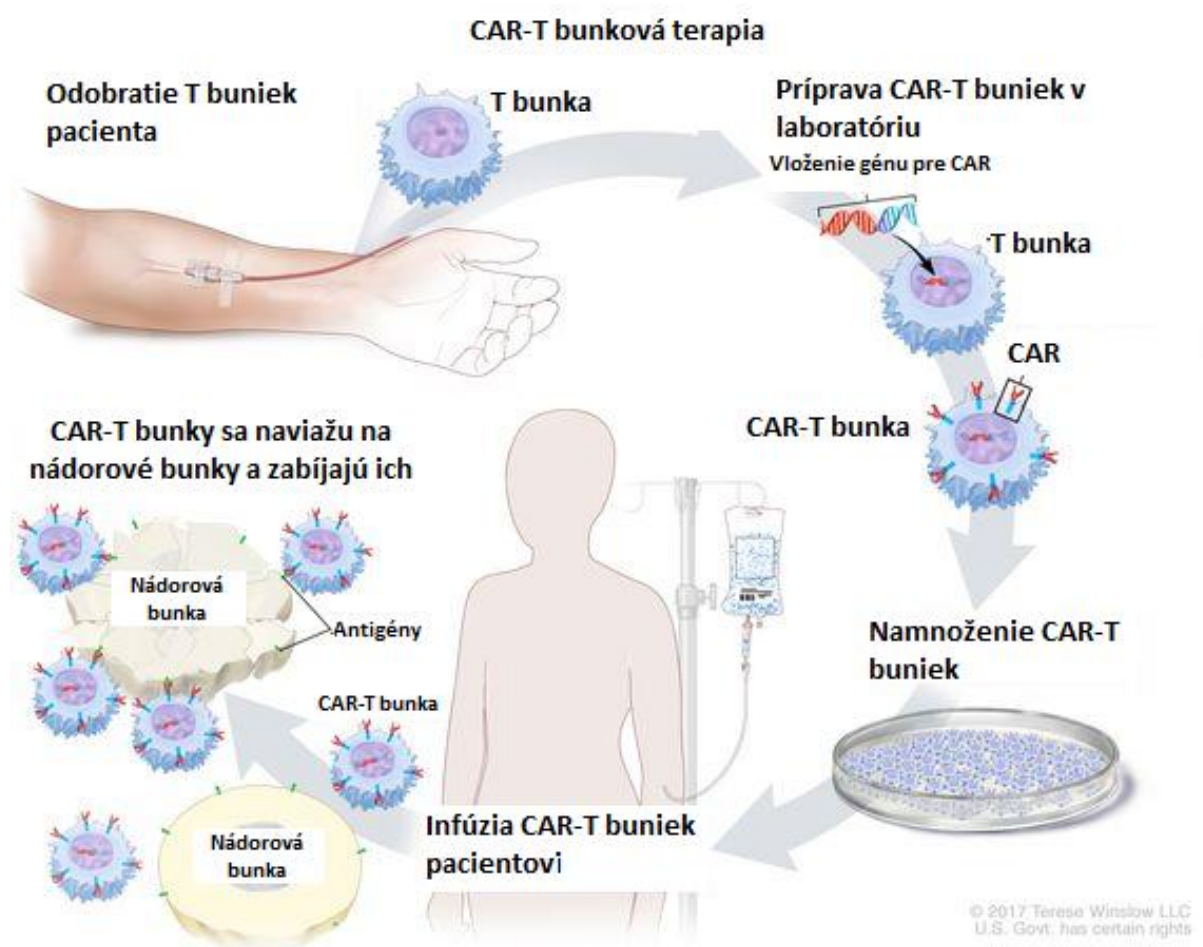
Samotná príprava tis-cel pozostáva z viacerých krokov a začína získaním pacientových T-lymfocytov leukaferézou, ktorej predchádza vyšetrenie pacienta v centre. Získané lymfocyty sú zamrazené a odosielajú sa do laboratória v USA alebo v západnej Európe. V príslušnom laboratóriu sa bunky rozmrazia a geneticky upravujú pomocou transdukcie lentivírusovým vektorom. Bunky sa namnožia (kultivácia a stimulácia cytokínmi) na cieľové množstvo a po kontrole kvality sa opäť zamrazia a odošlú do liečebného centra. V centre dochádza k rozmrazeniu lieku a podaniu pacientovi vo forme intravenózneho infúzie. Ako premedikácia na minimalizovanie prípadných akútnych reakcií na infúziu sa odporúča, aby pacienti dostali paracetamol a difenhydramín (alebo iné H1 antihistaminikum)

<sup>9</sup> Aferéza je odber jednej zložky krvi, pričom sa ostatné časti krvi vrátia do obehu. Vykonáva sa na špeciálnom prístroji (krvinkový separátor). Napr. leukaferéza je odber bielych krviniek.

30 – 60 minút pred infúziou. Niekoľko dní pred infúziou tis-cel môže byť podávaná pacientovi tzv. lymfodeplečná terapia (najčastejšie kombinácia cyklofosfamidu s fludarabínom), ktorej cieľom je vytvorenie priaznivého prostredia pre expanziu a prežívanie CAR-T buniek. Lymfodeplečná terapia nie je nutná v prípade nízkeho východiskového počtu lymfocytov ( $< 0,1 \times 10^9/l$ ) [21, 23].

Proces od odberu buniek po ich modifikáciu a podanie pacientovi trvá v priemere 4 – 6 týždňov, proces schvaľovania liečby je dlhý približne 4 týždne. Na zabránenie významnej progresii ochorenia počas prípravy tis-celu sa môže pacientovi podať tzv. premostovacia liečba (z angl. bridging therapy), ktorá je zvolená na individuálnej báze (v závislosti od ochorenia, predchádzajúcej liečby a stavu pacienta). V prípade stabilného ochorenia je možné premostovaciu liečbu vynechať. Niektorí pacienti s refraktérnym a rýchlo progredujúcim ochorením sú z dôvodu dlhšej prípravy lieku nevhodní na liečbu tis-cel [21, 22].

Obrázok 1: Zjednodušená schéma prípravy a podania CAR-T bunkovej terapie (upravené)



Zdroj: [21, 27]

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Kymriah bol Európskou komisiou (z angl. European commission, EC) schválený na použitie v Európskej únii 22.08.2018, v súčasnosti má schválené tri indikácie podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry (European medicines agency, EMA) [19]:

- liečba pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.
- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systematickej liečby.

Indikácia pre liečbu FL bola schválená EC 29.04.2022.

Kymriah má v indikácii FL orphan dezináciu od 19.07.2021. Liek Kymriah má status inovatívnej liečby (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) podľa klasifikácie v EMA.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Kymriah je v súčasnosti kategorizovaný na liečbu:

- dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby
- pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.

V prípade obidvoch indikácií (body a. a b. vyššie) lieku Kymriah je v zmluve o podmienkach úhrady (z angl. managed entry agreement, MEA) dohodnutá zľava na balenie lieku Kymriah, intravenózne použitie, dis inf 1-3 (vak etylévinylacetátový (EVA)) nasledovne:



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

#### Anglicko

V Anglicku nie je Kymriah štandardne hrađený. NICE vydal správu v 11/2022, že nehodnotil Kymriah v predmetnej indikácii z dôvodu, že DR nedodal potrebné dôkazy [28]. Podobnú správu vydal aj v roku 2023 pri indikácii na liečbu DLBCL [29].

#### Česko

V ČR je v predmetnej indikácii Kymriah plne hrađený zo zdravotného poistenia a je poskytovaný v rámci ústavnej starostlivosti [1, 30].

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

V rámci predloženej žiadosti DR navrhuje úhradu VZP za balenie lieku Kymriah, intravenózne použitie, dis inf 1-3 (vak etylévinylacetátový (EVA)) vo výške 277 756,5 €. Úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta, liek by bol poskytovaný v rámci ústavnej starostlivosti. Táto úhrada zodpovedá maximálnej úhrade v ústavnej starostlivosti pri 10 % DPH.

Od 01.01.2025 došlo na Slovensku k úprave DPH na lieky, čím sa maximálna cena v ústavnej starostlivosti znížila na 265 131,21 € za balenie.

DR žiada o rozšírenie aktuálne platného indikačného obmedzenia (IO) pre tisagenlecleucel parent. o liečbu dospelých pacientov s R/R FL, t. j. o pridanie bodu **c** do existujúceho znenia IO, ktoré v súčasnosti zahŕňa liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov s R/R B-ALL (bod a) a liečbu dospelých pacientov s R/R DLBCL (bod b).

Požadované IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hrađená liečba sa môže indikovať na liečbu

- pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse.

Hradená liečba sa môže podávať iba v kvalifikovanom pracovisku.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

b) dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

Hradená liečba sa môže podávať iba v kvalifikovanom pracovisku.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

**c) dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách 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).

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

Podľa klinického odborníka nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory v indikácii na liečbu dospelých pacientov s R/R FL po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby NIHO považuje za komparátory režimy chemoterapie (CHT) v kombinácii s R, konkrétne režimy BR, R-ICE, R-CHOP a R-DHAP. Uvedené komparátory sú v súlade s návrhom DR.

#### Režim BR (bendamustín + rituximab)

**Bendamustín (B)** je antineoplastikum, ktorého protinádorový účinok je založený na DNA alkylácii, čo narušá syntézu a opravu DNA, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek. B je podávaný vo forme i.v. (intravenózne) infúzie, ktorá je na Slovensku kategorizovaná [31]. SPC odporúča dávkovanie iba pre monoterapiu pri indolentných NHL nereagujúcich na rituximab (120 mg/m<sup>2</sup>) [32]. B nie je v liečbe FL v kombinácii s R v predmetnej indikácii registrovaný, ale má od Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) povolenie na jeho terapeutické použitie v neschválenej indikácii R/R indolentných NHL pre potreby hemato-onkologických pracovísk v SR od 12/2024 do 5/2025 [33]. Odporúčaná dávka B v kombinácii s R je podľa anglického NHS (angl. National Health System, Národný zdravotnícky systém) 90 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela prvé dva dni 28-dňového cyklu (celkovo 6 cyklov) [34].

**Rituximab (R)** je geneticky pripravená chimerická myšia/humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na transmembránový antigén C20 nachádzajúci sa na B-lymfocytoch, čím má vyvolať k smrti týchto buniek. R je indikovaný len ako monoterapia na liečbu pacientov s FL v štádiách III – IV, ktorí sú rezistentní na chemoterapiu alebo u ktorých došlo k druhému alebo následnému relapsu po chemoterapii [35], ale má od (MZ SR) povolenie na jeho terapeutické použitie v neschválenej indikácii B-NHL s nízkym stupňom malignity pre potreby hemato-onkologických pracovísk v SR od 07/2024 do 12/2024 [36]. Podávaný je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka R v kombinácii s B je podľa anglického NHS 375 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela prvý deň 28 dňového cyklu (celkovo 6 cyklov) [34]. R je kategorizovaný v iných indikáciách liečby, v ZKL sú zaradené 2 sily koncentráty na infúzny roztok (100 mg a 500 mg) [31].

#### Režim R-DHAP (rituximab + dexametazón + cytarabín + cisplatina)

**Rituximab (R)** je popísaný vyššie pri režime BR.

**Dexametazón (DH)** je syntetický glukokortikoid s protizápalovými účinkami. Podobne ako iné glukokortikoidy má aj antialergické, antipyretické (proti horúčke) a imunosupresívne účinky. Ovplyvňuje syntézu bielkovín na použitie pri stavoch, kde je potrebné dlhodobé podávanie [37]. Je indikovaný na liečbu NHL v kombinácii s inými liekmi [38]. DR predpokladá jeho dávkovanie 40 mg denne v 1. – 4. deň 28-dňového cyklu.

**Cytarabín (A)** je analóg pyrimidínu a metabolizuje sa v bunke. Mechanizmus účinku nie je úplne známy, metabolit pravdepodobne inhibuje enzým DNA-polymerázu, a teda syntézu DNA. Môže sa tiež inkorporovať do DNA alebo RNA, čo môže zohrávať úlohu v jeho cytotoxicite [39]. Je indikovaný na indukciu remisie pri akútnej myeloidnej leukémii u dospelých a na iné akútne leukémie u dospelých a detí [40], v požadovanej indikácii je používaný off-

label. Od roku 2018 boli používané na výnimky pre potreby všetkých zdravotníckych zariadení (100 mg/ml injekčný a infúzny roztok, t. j. 100, 1 000 a 2 000 mg balenie, resp. prášok 1 g) [52]. DR predpokladá dávkovanie 2 000 mg/m<sup>2</sup> v 2. deň 28-dňového cyklu.

**Cisplatina (P)** je komplexná zlúčenina patriace medzi cytostatiká, ktorá sa používa na liečbu nádorových ochorení. Jej mechanizmus účinku je podobný mechanizmu bifunkčných alkylačných látok, pričom hlavným protinádorovým účinkom je inhibícia syntézy DNA. Táto inhibícia je spôsobená tvorbou medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb v DNA molekule, čo narúša jej funkčnosť. Cisplatina zároveň inhibuje tvorbu bielkovín a RNA, čo prispieva k jej cytotoxickému pôsobeniu [41]. P je hradená nad rámec kategorizácie [42, 43, 44]. DR predpokladá dávkovanie 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň 28-dňového cyklu [1].

### Režim R-ICE (rituximab + ifosfamid + karboplatina + etopozid)

**Rituximab (R)** je popísaný vyššie pri režime BR.

**Ifosfamid (I)** je antineoplastikum a alkylačné činidlo, analóg cyklofosfamidu, ktorého protinádorový účinok je založený na DNA alkylácii, čo narúša syntézu a opravu DNA, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek. I je indikovaný pri kombinovanej liečbe pacientov s recidivujúcimi NHL [45]. Podávaný je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka I v režime R-ICE je podľa NHS 5 000 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela v 2. deň cyklu [46]. I je kategorizovaný vo forme koncentrátu na infúzny roztok v sile 1 000 mg a 2000 mg [31].

**Karboplatina (C)** podobne ako cisplatina vytvára pevné spojenie medzi obidvomi DNA reťazcami, prípadne s ďalšou molekulou DNA, čím znemožňuje správnu funkciu bunky a jej delenie, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek [47]. C nie je indikovaná pri liečbe R/R FL v uvedenej kombinácii [48]. Podávaná je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka I v režime R-ICE podľa NHS je max 790 mg [46]. C je zaradená do ZKL (koncentrát na infúzny roztok v sile 150 mg a 450 mg) [31].

**Etopozid (E)** je alkaloid. Jeho použitie vedie k rozštiepeniu DNA reťazca, čím má dochádzať k smrti nádorových buniek [49]. E je indikovaný v kombinácii s ďalšími schválenými chemoterapeutikám pri liečbe NHL, medzi ktoré patrí aj FL [50]. Podávaný je vo forme i.v. infúzie. Odporúčaná dávka I v režime R-ICE podľa NHS je 5000 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela [46]. E je zaradená do ZKL (koncentrát na infúzny roztok v sile 100 mg a 200 mg) [31].

### Režim R-CHOP (rituximab + cyklofosfamid + doxorubicín + vinkristín + prednizón)

**Rituximab (R)** je popísaný vyššie pri režime BR.

**Cyklofosfamid (C)** je derivát oxazofosforínov. Je *in vitro* neaktívny, aktivuje sa prostredníctvom pečeneých mikrozomálnych enzýmov na 4-hydroxycyklofosfamid, ktorý je v rovnováhe so svojim tautomérom aldofosfamidom. Cytotoxický účinok cyklofosfamidu je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA. Táto interakcia (alkylácia) má za následok poškodenie DNA, konkrétne zlomy v DNA, prípadne prepojenie (spájanie) jednotlivých reťazcov DNA (cross-linking) a prepojenie DNA s replikačnými proteínmi. V bunkovom cykle má byť týmito poškodeniami narušený prechod G fázami, bunky nie sú schopné replikácie a apoptozujú. Je zaradený do ZKL [31] a hradený v ústavnej starostlivosti s čiastočným doplatkom pacienta s indikáciou pre NHL [51].

**Doxorubicín (H)** je fermentačný produkt huby *Streptomyces peucetius* a patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami. Účinkuje priamo – na zabezpečenie cytostatického účinku nie je potrebná metabolická aktivácia. Inaktivuje sa rozštiepením glykozidovej väzby. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Predpokladá sa, že ním môže byť:

- väzba na DNA a následná interkalácia medzi dvojice báz, čo vedie k priestorovej prekážke spôsobujúcej inhibíciu syntézy DNA a RNA, alebo
- tvorba voľných radikálov, alebo
- väzba na bunkové membrány, alebo
- inhibícia aktivity topoizomerázy II [52].

H je indikovaný pri liečbe NHL a často sa používa v kombinovaných chemoterapeutických režimoch s inými cytostatikami. Dávka sa zvyčajne vypočítava na základe plochy tela. Ak sa používa v kombinácii s inými protinádorovými látkami, dávka doxorubicínu je 30 – 40 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne [53].

**Vinkristín (O)** je alkaloid získaný zo zimozelene druhu *Vinca rosea*. „Vinka alkaloidy“ sú klasické „vretienkové jedy“, ktoré sa viažu na mikrotubulovú bielkovinu tubulín a blokujú bunky počas metafázy tým, že zabraňujú polymerizácii tubulínu a následnej tvorbe mikrotubulov ako aj tým, že indukujú depolymerizáciu existujúcich mikrotubulov. Môže ovplyvniť aj syntézu RNA a DNA, cyklický adenozin monofosfát (AMP) biosyntézu lipidov a kalmodulín-dependentnú Ca<sup>2+</sup> transportnú ATPázu [52]. O nie je na Slovensku registrovaný ani kategorizovaný, ale jeho použitie je rutinne povolené MZ aj v indikácii NHL [54]. Vzhľadom k jeho relatívne nízkej cene

nepredpokladáme problém s jeho úhradou, preto ho akceptujeme ako komparátor (v rámci R-CHOP). DR predpokladá použitie 1,4 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň 21-dňového cyklu [1].

**Prednizón (P)** je nefluorovaný syntetický glukokortikoid na systémovú terapiu. Terapeuticky sa využívajú predovšetkým jeho antiflogistické, antifibroplastické, antiedematózne, antialergické, imunosupresívne a antiproliferatívne účinky. Prednizón je najskôr metabolizovaný v pečeni na aktívny metabolit – prednizolón. Prednizón sa viaže v citlivých bunkách na cytozólové proteíny glukokortikoidných receptorov. Ovplyvňuje funkciu mediátorov zápalovej odpovede, potlačenie humorálnej imunitnej odpovede a zníženie opuchu alebo zjazvenia tkaniva [52]. DR predpokladá použitie 100 mg denne v 1. – 5. deň 21-dňového cyklu [1].

#### Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR (režimy BR, R-ICE, R-CHOP a R-DHAP) súhlasíme, širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa prieskumu DR, vykonaného vo všetkých centrách na Slovensku, ktoré zabezpečujú liečbu FL, je imunochemoterapia na báze R na Slovensku najčastejšou liečbou v 3. línii pacientov s R/R FL. V zložení liečby R/R FL v 3. línii sú najviac zastúpené režimy R-DHAP (■ %), BR (■ %), R-ICE (■ %) a R-CHOP (■ %).
- Imunoterapia na báze R je odporúčaná v postupoch ESMO pre danú indikáciu.

### 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory ostatné režimy na báze R, ako napríklad R-GDP (R + gemcitabín + dexametazón + cisplatina), R-FC (R+ fludarabín + cyklofosfamid), R-COP (R + cyklofosfamid + vinkristín + prednizón), R monoterapia), rádioterapiu, lenalidomid a COPP (cyklofosfamid + vinkristín + prokarbazín + prednizón), vzhľadom na nízku mieru zastúpenia v klinickej praxi. Tabuľka prieskumu DR s málo zastúpenými režimami v 3. línii liečby R/R FL sa nachádza nižšie (Tabuľka 6).

Rovnako nepovažujeme za komparátor iné CAR-T terapie, vzhľadom na to, že nie sú kategorizované na Slovensku v predmetnej indikácii.

Tabuľka 6: Postupy nepovažované za relevantné komparátory – 3. línia liečby R/R FL

Terapeutická možnosť	Zastúpenie (%)
R-GDP	■
R-FC	■
R-COP	■
COPP	■
Lenalidomid	■
Rituximab + kortikoid	■
Rituximab monoterapia (nie ako udržiavacia liečba)	■
Rádioterapia	■
Zaradenie do klinickej štúdie	■
Najlepšia podporná liečba (BSC)	■

Zdroj: [1]

## 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

**Prínos liečby tis-cel oproti liečbe CHT považujeme v ukazovateli celkové prežívanie a prežívanie bez progresie na základe predloženého nepriameho porovnania za preukázaný. Prínos v kvalite života a v bezpečnosti preukázaný nebol vzhľadom na chýbajúce komparatívne výsledky. Kvalita dôkazu o účinnosti tis-cel voči CHT je nízka, čo považujeme za zdroj významnej neistoty.**

ITC porovnávalo dáta zo štúdie ELARA a ReCORD-FL. Štúdia ELARA je prebiehajúca jednoramenná štúdia fázy 2 sledujúca účinnosť a bezpečnosť tis-cel u dospelých pacientov s R/R FL. Štúdia ReCORD-FL je neintervenčná retrospektívna kohortová štúdia, v ktorej boli pacienti liečení rôznymi režimami CHT. V ITC bola použitá metóda váženia podľa šancí pre zaradenie do ELARA. Pacienti z ReCORD-FL boli v ITC vážení metódou využívajúcou *propensity score* v parametroch vek, pohlavie, predchádzajúca autológna transplantácia kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplantation, ASCT), počet predchádzajúcich liečebných cyklov, štádium ochorenia pri diagnóze, miesta postihnutia uzlín, dvojité refrakterita a POD24.

**Prínos tis-cel v celkovom prežívaní považujeme za preukázaný.** Na základe výsledkov ITC nebol medián celkového prežívania (z angl. overall survival, OS) u pacientov na tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL bol po úprave vážením 35,6 mesiaca. Miera 3-ročného prežívania podľa KM odhadu bola u pacientov na tis-cel [redacted] a [redacted] v ramene CHT (po úprave vážením) zo štúdie ReCORD-FL. V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel [redacted] mieru OS s HR [redacted] podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík, rozdiely medzi ramenami [redacted].

**Prínos tis-cel v prežívaní bez progresie považujeme za preukázaný.** V rámci ITC nebol medián PFS u pacientov liečených tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL bol po vážení 11,5 mesiaca. KM odhad 3-ročnej miery PFS u pacientov na tis-cel predstavoval [redacted] a u populácie liečenej CHT upravenej vážením bol [redacted]. V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel [redacted] mieru PFS s HR [redacted] podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík, rozdiely medzi ramenami [redacted].

**Prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT v kvalite života nepovažujeme za preukázaný, nakoľko komparatívne dáta zo štúdie alebo z ITC nie sú dostupné.** Minimálny klinicky významný rozdiel definovaný DR v kvalite života bol v 36. mesiaci od podania tis-cel zaznamenaný u [redacted] % pacientov na základe dotazníka FACT-Lym a v 24. mesiaci od podania tis-cel u [redacted] % pacientov na základe domény o fyzickom stave, resp. u [redacted] % pacientov na základe domény hodnotiacej mentálny stav podľa SF36 dotazníka. Priemerné skóre kvality života na základe dotazníka EQ-5D-3L bolo na začiatku [redacted] a [redacted] v 36. mesiaci.



**Údaje o komparatívnej bezpečnosti nie sú dostupné, prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT považujeme za nepreukázaný.** V štúdií ELARA sa AE stupňa  $\geq 3$  vyskytli u 81 % pacientov. Medzi najčastejšie AE patrili neutropénia (43 %) a anémia (19 %). Bolo zaznamenaných 18 úmrtí (9 na následky AE, 8 v dôsledku progresie liečby a 1 z dôvodu podstúpenia eutanázie). Sledovanie v štúdií bolo ukončené do posledného zberu dát u ■■■ (■■■ %) pacientov na základe rozhodnutia lekára a ■■■ (■■■ %) pacientov z vlastného rozhodnutia. Vzhľadom na absenciu komparatívnych výsledkov je hodnotenie bezpečnosti limitované. Vnímame, že riziko úmrtia z AE môže byť vysoké, avšak nakoľko je dostupná iba jednoramenná štúdia, nevieme sa vyjadriť ku porovnaniu s komparátorom. Predpokladáme, že riziko úmrtia na základe podanej intervencie je z časti zachytené vo výsledkoch ITC.

**Predložené výsledky sú zatažené viacerými zdrojmi neistoty.** Najvýraznejším je jednoramenný dizajn štúdie ELARA. K neistote prispievajú aj nezrelé dáta pre OS a tiež nízky počet pacientov v štúdií. Neistota vyplýva z použitia ITC pre porovnanie účinnosti tis-cel a komparátora, aj keď použitie metódy váženia podľa šancí s využitím *propensity score* znižuje neistotu oproti naivnému porovnaniu. Internú validitu ITC znižuje chýbajúce porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života, definícia progresie ako iniciácie ďalšej línie, neistota ohľadom podobnosti patientskych charakteristík medzi ramenami po vážení, ako aj malá výsledná vzorka pacientov.

Z hľadiska externej validity považujeme za nedostatok nesúlad medzi požadovaným IO a dostupným dôkazom. Za zdroj neistoty rovnako považujeme zloženie režimov CHT v štúdií ReCORD-FL.

## 4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnutá bola jednoramenná štúdia fázy 2, ktorá spĺňala kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 2 a 3 u dospelých pacientov s R/R FL, u ktorých bol podávaný tis-cel a komparátor. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomised controlled trials, RCTs) fázy 3 neboli dostupné. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03568461	ELARA (E2202)	tis-cel	-	98	prebieha*

\*predpokladané ukončenie štúdie: 05/2025

Zdroj: [1, 55, 56]

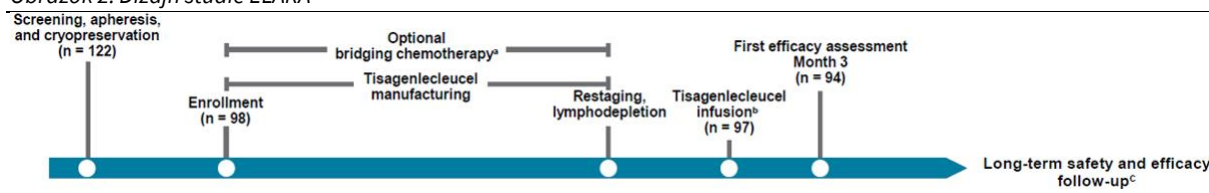
Priame porovnanie tis-cel voči komparátoru CHT nie je dostupné. DR porovnáva účinnosť tis-cel voči komparátoru CHT na základe nepriameho porovnania (z angl. indirect treatment comparison, ITC), ktoré DR predložil cez neverejnú zónu kategorizačného portálu.

### 4.2.1 Základná charakteristika štúdií

#### Štúdia ELARA [1, 55, 56, 57]

Štúdia ELARA je prebiehajúca, jednoramenná, multicentrická štúdia fázy 2 sledujúca účinnosť a bezpečnosť tis-cel u dospelých pacientov s R/R FL. Štúdia zahŕňa tieto postupné fázy: skríning, fázu pred liečbou (s potenciálom premostovacej liečby CHT), liečbu a následné sledovanie. Dizajn štúdie ELARA sa nachádza nižšie (Obrázok 2).

Obrázok 2: Dizajn štúdie ELARA



Zdroj: [1]

## ITC [58]

DR predložil ITC za účelom porovnania účinnosti tis-cel (štúdia ELARA) voči komparátoru CHT (štúdia ReCORD-FL). Neintervenčná retrospektívna štúdia ReCORD-FL bola vykonaná s cieľom vytvoriť historickú kontrolnú skupinu pre porovnanie účinnosti tisagénleukelu u pacientov s R/R FL. Do štúdie bolo zaradených 187 pacientov, pričom väčšina (80,2 %) absolvovala liečbu v tretej línii. Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ReCORD boli prispôsobené štúdii ELARA v čo najväčšej možnej miere. V štúdii ReCORD boli pacienti liečení rôznymi režimami CHT. Zastúpenie režimov CHT, ktoré považujeme za komparátory, bolo nasledovné: BR (■ %), R-ICE (■ %), R-CHOP (■ %), R-DHAP (■ %). Zvyšné percentá predstavujú zastúpenie iných režimov CHT.

V ITC bola použitá metóda vážená podľa šanci pre liečbu tis-celom. Pacientom zo štúdie ELARA bola pridelená váha 1, zatiaľ čo vybraným pacientom zo štúdie ReCORD-FL liečeným CHT bola pridelená váha zodpovedajúca ich šanci na zaradenie do štúdie ELARA. Vhodní pacienti zo štúdie ReCORD-FL mohli byť liečení viacerými líniami CHT a v každej z nich spĺňať kritériá pre zaradenie do ELARA. Podľa charakteristík pacienta na začiatku každej línie liečby bola na základe najvyššieho „propensity score“ vybraná iba jedna línia liečby pre daného pacienta, v ktorej potom vstupoval do vážená. Do modelu „propensity score“ boli zahrnuté nasledovné pacientske charakteristiky: vek na začiatku liečby; región; pohlavie; anamnéza aSCT; počet predchádzajúcich línii systémovej liečby; štádium ochorenia pri diagnóze FL a začiatku liečby; počet lokalizácií postihnutých uzlín pri začiatku liečby; dvojitá refrakterita; a progresia ochorenia do 24 mesiacov (POD24) od prvej línie liečby. Efektívna veľkosť vzorky po vážení (z angl. effective sample size, ESS) bola 45,7. Sponzorom ITC bola firma Novartis.

Vážené časy do udalosti boli pre OS a PFS odhadnuté pomocou Kaplan-Meierovej (KM) analýzy, zatiaľ čo pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) bol odhadnutý pomocou Coxovej regresie proporcionálnych rizík.

Z celkového počtu 98 pacientov sledovaných v tejto štúdii bol jeden z ITC vylúčený vzhľadom na neúplné východiskové charakteristiky. Do nepriameho porovnania vstupujú údaje od 97 pacientov zo štúdie ELARA [58 (str. 16)]. Medián dĺžky sledovania týchto pacientov preto nekorešponduje s mediánom sledovania pozorovaným v klinickej štúdii ELARA pre celú liečenú populáciu [64].

### 4.2.2 Hodnotené ukazovatele

#### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od infúzie tis-cel po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo hodnotené v rámci štúdie ELARA aj v predložennom ITC.

#### Morbidita

**PFS** (z angl. progression free survival) je prežívanie bez progresie, definované ako čas od infúzie tis-cel do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. Progresia ochorenia je definovaná podľa Luganských kritérií. Za progresiu je považované zväčšenie aspoň 1 ložiska nádorovej masy o 50 % overiteľné pomocou CT [59]. PFS bolo hodnotené v rámci štúdie ELARA aj predloženého ITC. Pre väčšinu pacientov v štúdii ReCORD-FL neboli dostupné údaje o progresii ochorenia. Preto sa vykonala analýza PFS, ktorá zohľadnila úmrtie alebo začiatok novej liečby u pacientov zo štúdií ReCORD-FL a ELARA.

**CRR** (z angl. complete response rate; miera kompletnej odpovede) hodnotená nezávislou revíznou komisiou (z angl. Independent Review Committee; IRC) bola v štúdii ELARA primárnym koncovým ukazovateľom a bola definovaná ako podiel pacientov, ktorých najlepšia kompletná odpoveď (z angl. best overall response; BOR) bola CR, t. j. vymiznutie všetkých príznakov rakoviny ako odpoveď na liečbu založená na IRC hodnotení skenov PET-CT s použitím Lugano kritérií [60]. CRR nebola v ITC porovnávaná.

#### Kvalita života

Kvalita života bola v štúdii ELARA meraná cez dotazník EQ-5D-3L a dotazníky špecifické pre ochorenie (FACT-Lym a SF-36 (verzia 2)).

**FACT-Lym** (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) pozostáva z FACT-G modulu, ktorý sa zaoberá všeobecnou kvalitou života a špecifického Lym modulu týkajúcim sa ochorenia. FACT-G má 27 všeobecných otázok, ktoré pacienti hodnotia pomocou Lickertovej škály<sup>10</sup>. Otázky zahŕňajú 4 oblasti: fyzické zdravie, sociálne/rodinné zdravie, emočné zdravie a funkčný stav. Lym pozostáva z 15 otázok, ktoré sa zameriavajú na pacientovu odpoveď na liečbu a symptómy pri použití rovnakej 5 bodovej stupnice. Odpovede sú obodované podľa šablóny [61, 62].

**SF-36** (Short Form-36) je dotazník pozostávajúci z 36 otázok v 8 doménach: fyzické zdravie/stav, všeobecné mentálne zdravie, emočné zdravie a jeho vplyv na zvyčajné aktivity, sociálne aktivity a ich limitácia, fyzická aktivita a jej limitácia, všeobecný zdravotný stav, vitalita, bolesť. Rozsah skóre je od 0 po 100. Vyššie hodnoty naznačujú vyššiu kvalitu života [61, 62].

**EQ-5D-3L** (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 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 trojstupňovej (3L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-3L 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 naznačujú lepší zdravotný stav.

ITC neporovnávalo výsledky kvality života.

## 4.2.3 Populácia

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie ELARA boli zaradení dospelí pacienti s R/R FL stupňa 1 – 3A merateľným zobrazovacími meraniami. Do štúdie neboli zaradení pacienti s transformovaným lymfómom, FL stupňa 3B, predchádzajúcou anti-CD19 liečbou, génovou terapiou, T-bunkovou adoptívnou terapiou alebo tí, ktorí podstúpili alloSCT. Rovnako pacienti s aktívnym postihnutím centrálného nervového systému (CNS) neboli zaradení. Z 98 pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu, dostalo 97 pacientov infúziu tis-cel. Jeden pacient dosiahol úplnú odpoveď pred podaním infúzie a bol zo štúdie vylúčený.

Do ITC boli zaradení dospelí pacienti s R/R FL zo štúdie ReCORD-FL a ELARA. Štúdia ReCORD-FL bola dizajnovaná pre účely vytvorenia ramena komparátora v jednoramennej štúdii ELARA, preto v nej boli v čo najväčšom možnom rozsahu aplikované inklúzne a exklúzne kritériá zo štúdie ELARA [63]. Pacienti museli mať ECOG skóre 0 – 1.

### Opis populácie zo štúdií

Demografické a východiskové charakteristiky pacientov v štúdii ELARA, ReCORD-FL ako aj v ITC porovnaní sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 8). Medián veku pacientov bol v štúdii ELARA ■ roka a v štúdii ReCORD-FL ■ roka. Väčšinu pacientov tvorili muži, a to ■ % v štúdii ELARA a ■ % v štúdii ReCORD-FL.

Pacienti v ITC (ESS = 45,7) boli vážení v parametroch vek, pohlavie, predchádzajúca aSCT, počet predchádzajúcich liečebných cyklov, štádium ochorenia pri diagnóze, miesta postihnutia uzlín, dvojitá refrakterita a POD24.

Tabuľka 8: Charakteristiky pacientov v štúdii ELARA a v štúdii ReCORD pred a po vážení

Charakteristika	ELARA	ReCORD-FL (pred vážením)	ReCORD-FL (po vážení)
<b>N (počet pacientov)</b>	■	■	■
<b>Vek (roky)</b>			
Priemer (SD)	■	■	■
Medián	■	■	■
<b>Pohlavie - n (%)</b>			
Žena	■	■	■
Muž	■	■	■
<b>Geografický región - n (%)</b>			
Európa	■	■	■
Zvyšok sveta	■	■	■
<b>Predchádzajúca aSCT - n (%)</b>			
Áno	■	■	■

<sup>10</sup> Lickertova škála je zložená z výrokov reprezentujúcich mieru súhlasu (vôbec, veľmi málo, trochu, trochu viac, veľmi).

Nie				
<b>Počet predchádzajúcich línií systémovej liečby - n (%)</b>				
≤ 4				
> 4				
<b>Štádium ochorenia - n (%)</b>				
Štádium I				
Štádium II				
Štádium III				
Štádium IV				
<b>Počet lokalizácií postihnutých uzlín - n (%)</b>				
≤ 4				
> 4				
<b>Dvojitá refrakterita - n (%)</b>				
Áno				
Nie				
<b>POD24 - n (%)</b>				
Áno				
Nie				

SD – smerodajná odchýlka (z angl. standard deviation)

Zdroj: [1]

#### 4.2.4 Čas analýzy dát

Najnovšie dáta zo štúdie ELARA sú dostupné zo zberu údajov (z angl. data cut-off, DCO) z 29.03.2023 (medián dĺžky sledovania predstavoval 40,6 mesiaca) [56].

Do ITC vstupujú dáta o pacientoch z DCO 03/2023 zo štúdie ELARA [58 (str. 6)] a dáta z retrospektívnej kohortovej štúdie ReCORD-FL, ktorá sledovala pacientov liečených CHT v období od roku 1998 do 2020 [58 (str. 7)]. Medián času sledovania (definovaný ako čas do smrti alebo dátumu posledného sledovania) bol 37,9 mesiaca pre ELARA a 27,2 mesiaca pre ReCORD-FL (populácia pacientov s chemoterapiou) [58 (str. 20)].

### 4.3. Výsledky účinnosti

#### 4.3.1 Mortalita (D0001)

##### Celkové prežívanie (OS) [1, 58, 64]

V štúdiu ELARA pri mediáne sledovania 40,6 mesiaca nebol dosiahnutý medián OS (mOS) v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel. Miera 3-ročného OS bola v 82 %.

V rámci ITC bol medián času sledovania v štúdiu ELARA 37,9 mesiaca a v štúdiu ReCORD-FL v populácii pacientov s chemoterapiou 27,2 mesiaca. Medián OS nebol u pacientov na tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL bol po vážení 35,6 mesiaca. Miera 3-ročného prežívania podľa KM odhadu u pacientov na tis-cel ( ) a ( ) v u pacientov na CHT ( ); vážené dáta). V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel ( ) rizika úmrtia s HR ( ) podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík, rozdiely medzi ramenami ( ). Výsledky pre OS zo štúdie ELARA a z ITC sa nachádzajú nižšie (Tabuľka 9, Obrázok 3).

Tabuľka 9: Výsledky z nepriameho porovnania v ukazovateli OS

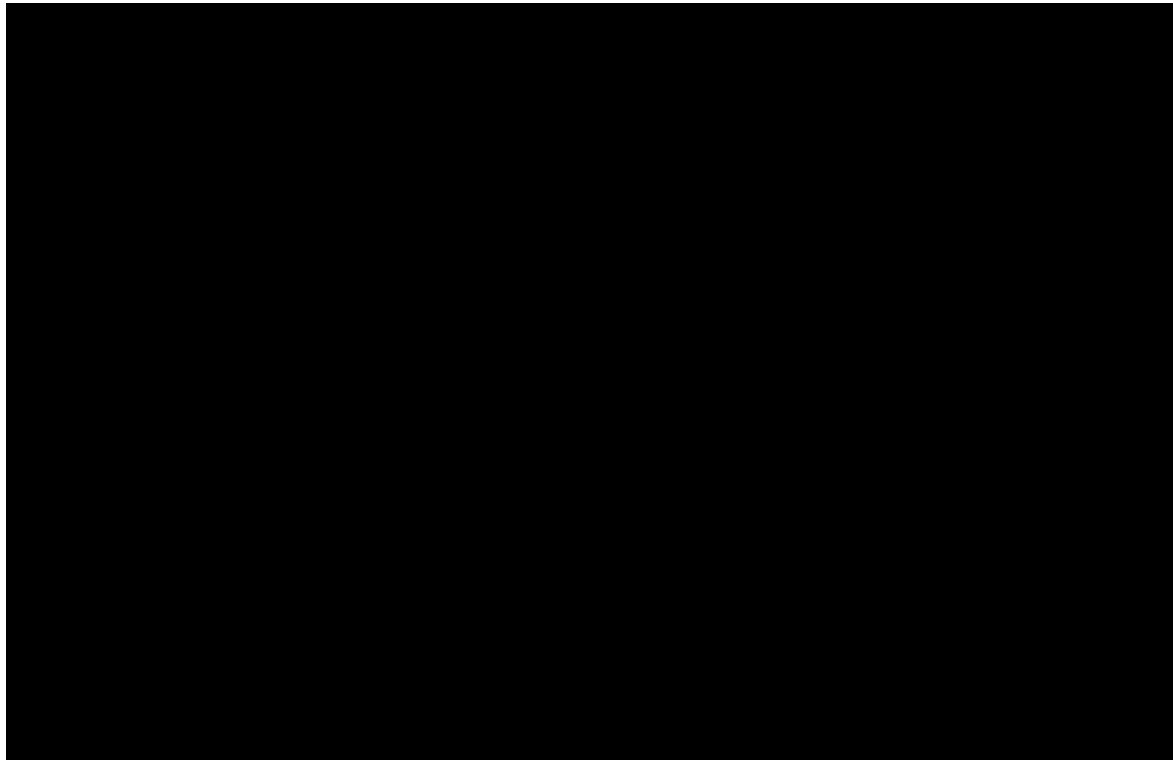
	ReCORD-FL (CHT)		ELARA (tis-cel)
	Pred vážením (unweighted)	Po vážení (weighted)	
N (počet)	78	99,8	97
Udalosti (%)	34 (43,6)	45,1 (45,2)	13 (13,4)
Medián OS, 95 % CI (mesiace)	66,3 (33,9 - NE)	35,6 (25,8 - NE)	N/A (35,5 - NE)
Miera OS (95% CI)			
6 mesiacov	85,2 (77,5 - 93,2)	82,7 (69,6 - 95,9)	100 (100 - 100)

12 mesiacov	73,7 (63,6 - 83,8)	70,1 (55,3 - 84,9)	96,6 (93,0 - 100)
18 mesiacov	69,3 (58,6 - 80,0)	65,5 (50,3 - 80,7)	93,2 (87,9 - 98,5)
24 mesiacov	67,8 (56,9 - 78,6)	64,8 (49,5 - 80,0)	90,8 (84,7 - 96,9)
36 mesiacov	■	■	■
48 mesiacov	■	■	■
HR pre OS (95 % CI) tis-cel vs. CHT	■	■	

N/A - nedostupný údaj (z angl. not available); NE - neodhadnuteľné (z angl. not estimable)

Zdroj: [1, 58]

Obrázok 3: Celkové prežívanie v ITC (po vážení dát z ReCORD-FL)



E2202 = ELARA

Zdroj: [1]

#### 4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

##### Prežívanie bez progresie (PFS) [1, 58, 64]

V štúdiu ELARA pri mediáne sledovania 40,6 mesiaca bol dosiahnutý medián PFS v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel 37 mesiacov. Miera 3-ročného PFS bola v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel 53 %.

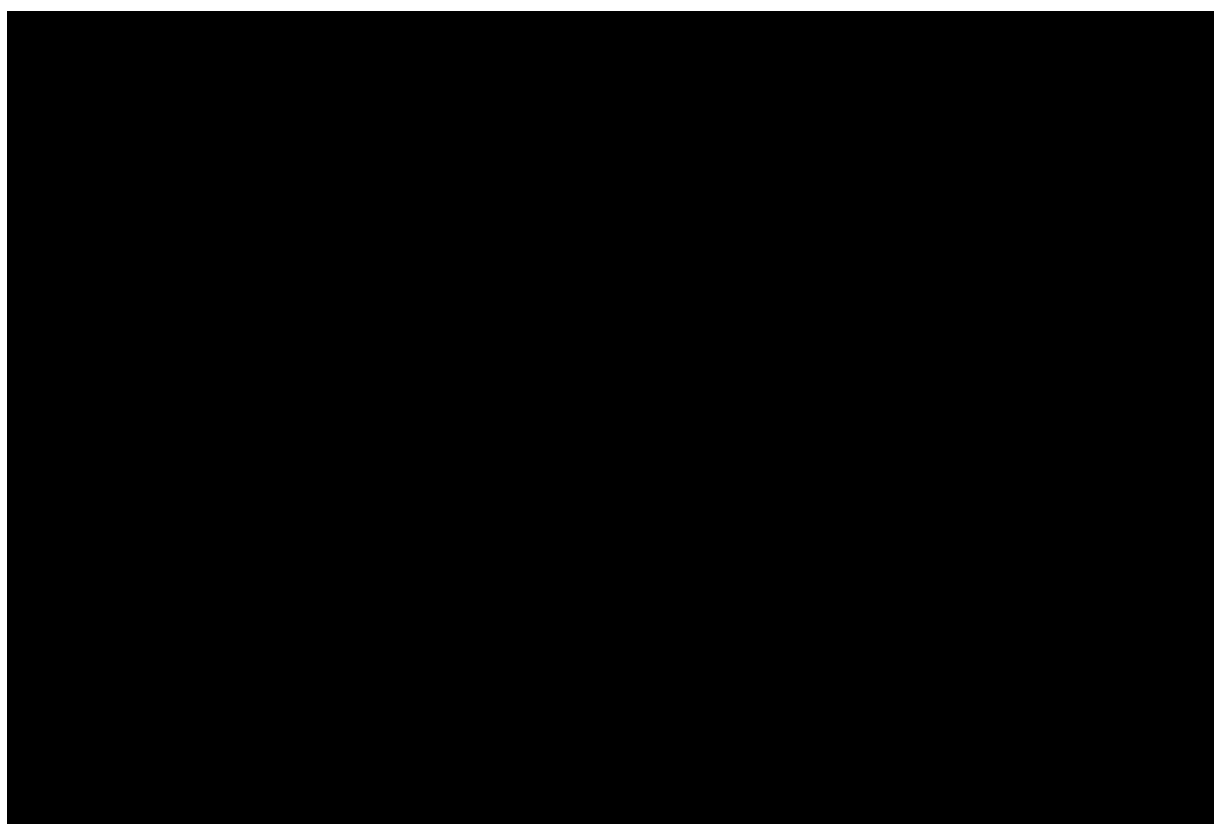
V rámci ITC bol medián času sledovania v štúdiu ELARA 37,9 mesiaca a v štúdiu ReCORD-FL v populácii pacientov s chemoterapiou 27,2 mesiaca. Medián PFS nebol u pacientov na tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov liečených CHT v štúdiu ReCORD-FL bol po vážení dosiahnutý medián PFS 11,5 mesiaca. 3-ročná miera PFS bola u pacientov na tis-cel ■ a ■ u pacientov na CHT v štúdiu ReCORD-FL (vážené dáta). V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel ■ riziko progresie s HR ■ podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík, rozdiely medzi ramenami ■. Tabuľka a KM krivky porovnávajúce PFS v štúdiách ELARA a ReCORD-FL sa nachádzajú nižšie (Tabuľka 10, Obrázok 4).

Tabuľka 10: Porovnanie PFS v štúdiu ELARA a v štúdiu ReCORD-FL pred a po vážení

	ReCORD-FL (CHT)		ELARA (tis-cel)
	Pred vážením	Po vážení	
N (počet)	78	99,8	97
Miera PFS (95 % CI)			
6 mesiacov	71,3 (61,3 - 81,3)	62,3 (46,0 - 78,6)	85,3 (78,2 - 92,3)
12 mesiacov	57,4 (46,3 - 68,5)	49,2 (33,2 - 65,2)	70,5 (61,5 - 79,6)
18 mesiacov	50,4 (39,0 - 61,7)	43,6 (27,5 - 59,6)	62,9 (53,2 - 72,7)
24 mesiacov	47,3 (35,8 - 58,8)	38,3 (22,7 - 53,8)	58,6 (48,6 - 68,6)
36 mesiacov			
48 mesiacov			
HR pre PFS (95 % CI) tis-cel vs. CHT			

Zdroj: [1, 58]

Obrázok 4: PFS v ITC (po vážení dát z ReCORD-FL)



E2202 = ELARA

Zdroj: [1]

### Miera kompletnej odpovede (CRR) [1, 56, 57]

V štúdiu ELARA podľa údajov z DCO 03/2023 predstavovala CRR ■■■ % (99,5 % CI: ■■■). CRR nebola porovnávaná v rámci ITC.

### 4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

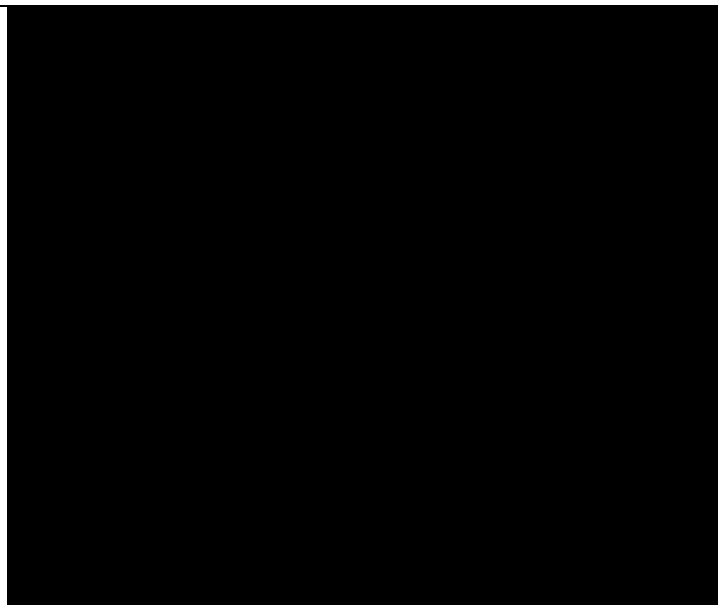
#### Kvalita života na základe dotazníkov FACT-Lym, SF-36 a EQ-5D-3L

Analýza hodnotenia kvality života pacientov bola vykonaná pri mediáne sledovania 40,6 mesiaca. Údaje boli získané od 97 pacientov, ktorí dostali infúziu tis-cel. Na začiatku vyplnilo dotazníky o kvalite života 79 pacientov (81 %). Minimálny klinicky významný rozdiel (zlepšenie v porovnaní s východiskovou hodnotou) v kvalite života bol

v 36. mesiaci od podania tis-cel zaznamenaný u [ ] % pacientov na základe dotazníka FACT-Lym a v 24. mesiaci od podania tis-cel u [ ] % pacientov na základe domény o fyzickom stave resp. u [ ] % pacientov na základe domény hodnotiacej mentálny stav SF36 dotazníka. Podrobné výsledky kvality života sa nachádzajú nižšie (Obrázok 5). Priemerné skóre kvality života na základe dotazníka EQ-5D-3L bolo na začiatku [ ] a [ ] v 36. mesiaci.

Predložené ITC neobsahovalo porovnanie výsledkov kvality života voči komparátoru CHT.

*Obrázok 5: Kvalita života v štúdiu ELARA v čase od 3 do 36 mesiacov od podania liečby tis-cel (medián sledovania 40,6 mesiaca)*



MID - minimálny klinicky významný rozdiel (z angl. Minimal Important Difference); SF-36 – krátky dotazník-36 (z angl. Short Form-36)

Zdroj: [1]

#### 4.4. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

##### Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť tis-cel bola hodnotená na základe klinickej štúdie ELARA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Komparatívna bezpečnosť tis-cel vs. CHT nebola DR predložená, ITC predložené DR obsahuje iba výsledky porovnania účinnosti.

##### Hodnotené ukazovatele

**Nežiaduce udalosti** (z angl. Adverse events, AE) boli definované a odstupňované podľa 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 4.03 [65].

**Závažné nežiaduce udalosti** (z angl. Serious Adverse Events, SAE) boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodenná abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekársky alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

**Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu v štúdiu.** Nakoľko sa jedná o jednorazové podanie intervencie, reportujeme množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili sledovanie v štúdiu.

## 4.5. Výsledky bezpečnosti

### Bezpečnosť (C0008)

Výskyt nežiaducich udalostí v štúdiu ELARA k DCO 29.03.2023 (medián sledovania 40,6 mesiacov) je uvedený nižšie (Obrázok 6). AE stupňa  $\geq 3$  sa vyskytli u 81 % pacientov. Medzi najčastejšie patrili neutropénia (43 %) a anémia (19 %). AE akéhokoľvek stupňa sa vyskytli u 99 % pacientov. Medzi najčastejšie AE patrili syndróm uvoľňovania cytokínov (20 %), pneumónia (11 %) a febrilná neutropénia (8 %). Do DCO ukončilo sledovanie v štúdiu [redacted] pacientov ([redacted] %), z toho 18 (18,4 %) zomrelo (9 na následky AE, 8 v dôsledku progresie liečby a 1 kvôli podstupenej eutanázii). [redacted] pacientov ([redacted] %) ukončilo sledovanie na základe rozhodnutia lekára a [redacted] pacientov ([redacted] %) ukončilo sledovanie z vlastného rozhodnutia [66, 56].

Obrázok 6: Prehľad AE v štúdiu ELARA k DCO 29.03.2023

AEs occurring any time after tisagenlecleucel infusion	Infused set (N = 97)	
Preferred term	All grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)
Patients with at least one AE	96 (99)	79 (81)
Cytokine release syndrome	48 (50)	1 (1)
<b>Neutropenia</b>	<b>42 (43)</b>	<b>42 (43)</b>
<b>Anemia</b>	<b>26 (27)</b>	<b>18 (19)</b>
Diarrhea	25 (26)	3 (3)
Headache	23 (24)	1 (1)
White blood cell count decreased	22 (23)	17 (18)
Nausea	18 (19)	2 (2)
Pyrexia	18 (19)	2 (2)
Thrombocytopenia	18 (19)	11 (11)
Fatigue	17 (18)	3 (3)
Hypogammaglobulinemia	17 (18)	1 (1)
Neutrophil count decreased	17 (18)	17 (18)
Constipation	16 (17)	0

Zdroj: [1]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [20, 21]

Tis-cel je jednorazovo podávaný v intravenózne forme pacientovi iba v kvalifikovanom liečebnom centre, bunkovú infúziu podáva vyškolený zdravotnícky pracovník. Možné je iba autológne použitie, t. j. pacientovi môžu byť podané iba jeho vlastné bunky. Podanie tis-cel je spojené so závažnými rizikami pre pacienta – odporúčaná je hospitalizácia pacienta z dôvodu možných závažných nežiaducich účinkov a komplikácií vyskytujúcich sa po podaní tis-cel (CRS, neurotoxicita). Pred infúziou musí byť k dispozícii tocilizumab pre každého pacienta na použitie v prípade CRS a vybavenie pre núdzové situácie. Liečebné centrum musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín. Výroba lieku a proces prípravy pacienta je špecifický, náležitosti sú bližšie popísané pri opise liečiv v časti 3.4. Potrebné je dôsledné mimoriadne zaškolenie zdravotníckych pracovníkov ohľadom podávania lieku, liečbe a starostlivosti o pacientov liečených tis-cel.



## 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.6.1 Validita klinických dát

#### Interná validita [67, 68]

Pri hodnotení internej validity štúdie ELARA a ITC sme vychádzali z hodnotenia Kanadskej liekovej agentúry (z angl. Canada's Drug Agency, CDA) [67, 68].

#### Klinická štúdia ELARA

Štúdia ELARA bola dizajnovaná ako nerandomizovaná nekontrolovaná nezaslepená štúdia fázy 2. Kvalita dôkazu je preto nízka. Pre účely hodnotenia akceptujeme výsledky štúdie, no dizajn pokladáme za významný zdroj neistoty.

Pri interpretácii výsledkov je potrebné vziať do úvahy nekontrolovaný dizajn štúdie a s ním súvisiace možné riziko skreslenia. Otvorený charakter štúdie môže priniesť skreslenie do meraní subjektívne hodnotených výsledkov súvisiacich s kvalitou života a AE. CRR bola hodnotená nezávislou komisiou, čím sa znížilo riziko skreslenia výsledkov. CDA konštatoval, že aj napriek tomu, že je tento dizajn bežný pri hodnotení účinnosti a bezpečnosti CAR T-bunkovej terapie pri pokročilých nádorových ochoreniach, RCT je preferovanejšou možnosťou s vyššou kvalitou dôkazu [67 (str. 61)]. V súčasnosti prebieha nábor do randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie fázy 3 sponzorovanej DR (NCT05888493, LEDA) [69], ktorá by mohla poskytnúť dôkazy vyššej kvality s nižším rizikom skreslenia. NIHO odporúča prehodnotenie nákladovej efektívnosti tis-cel v čase dostupnosti výsledkov z tejto štúdie. Ukončenie skúšania pre primárne výsledky je odhadované na 07/2028.

Do štúdie ELARA bol zaradený limitovaný počet pacientov (98), z ktorých 97 podstúpilo liečbu tis-cel. Nižší celkový počet pacientov v štúdiu vyplýva zo zriedkavého výskytu ochorenia (orphan ochorenie), vyššej línie liečby a kritérií pre zaradenie do štúdie.

V štúdiu boli hodnotené relevantné ukazovatele, avšak dáta pre ukazovateľ OS sú nezrelé vzhľadom na nízky počet udalostí. Štúdia stále prebieha, čo umožňuje neskorší zber dát.

#### ITC porovnanie predložené DR [67, 68]

Keďže nie sú dostupné štúdie priamo porovnávajúce tis-cel s akýmkoľvek komparátorom, nie je možné intervencie porovnať pomocou spoločného komparátora. Nepriame porovnanie zahŕňa porovnanie jednoramennej štúdie (tis-cel) s retrospektívnou štúdiou (komparátor CHT), čo predstavuje neistotu. Pre účely hodnotenia akceptujeme výsledky ITC, no pokladáme ho za zdroj neistoty.

Zmiernenie potenciálnych rozdielov v základných prognostických faktoroch týkajúcich sa OS a PFS bolo dosiahnuté pomocou inklúzných a exklúzných kritérií štúdie ELARA, ktoré boli v čo najvyššej možnej miere uplatnené aj v štúdiu ReCORD-FL. Niektoré inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ELARA sa však v štúdiu ReCORD-FL nedali uplatniť. Najčastejším dôvodom bol retrospektívny charakter štúdie ReCORD-FL, keďže požadované údaje ako napríklad veľkosť nádorovej masy alebo respiračné ťažkosti nie sú podľa autorov ITC štandardne k dispozícii v lekárskych záznamoch pacientov s FL.

Úprava vzorky pacientov zo štúdie ReCORD-FL tak, aby sa čo najviac približovala k vzorke zo štúdie ELARA, viedlo k zníženiu veľkosti efektívnej vzorky, (v angl. effective sample size, ESS) na 45,7, čo môže viesť k ďalším nepresnostiam výsledkov a tým pádom k neistote. Do analýzy však neboli zahrnuté prognostické faktory, ako je ECOG a FLIPI, čo vytvára neistotu pri porovnávaní účinnosti tis-cel s komparátorom CHT. Riziko skreslenia znižuje fakt, že do analýzy boli zahrnuté 3 z 5 rizikových faktorov sledovaných pre stanovenie skóre FLIPI (vek, počet postihnutých lymfatických oblastí a klinické štádium podľa Ann Arbor). Podľa CDA sa východiskové charakteristiky po vážení dát z ReCORD-FL javili ako dobre vyvážené, absolútne priemerné rozdiely boli menšie ako 25 % [68, s. 20]. CDA poukazuje na skutočnosť, že v ITC neboli uvedené všetky charakteristiky pacientov, k dispozícii boli len vyvážené charakteristiky relevantné pre jednotlivé faktory. Pred vážením boli medzi kohortami rozdiely, čo naznačuje heterogenitu vzoriek, a preto nie je jasné, aký vplyv malo párovanie na vyváženost ostatných charakteristík pacientov.

Dátum progresie ochorenia u väčšiny pacientov v štúdiu ReCORD-FL nebol k dispozícii. Pre účely porovnania PFS sa za dátum progresie ochorenia považoval čas, keď sa začala nová protinádorová liečba v oboch skupinách štúdií

ReCORD-FL a ELARA. Pacienti boli cenzurovaní k dátumu posledného kontaktu, pokiaľ nedošlo k progresii ochorenia, úmrtiu alebo začatiu novej protinádorovej liečby. Avšak CDA podotkol, že vzhľadom na prirodzené obmedzenia retrospektívnych štúdií, je presnosť dátumu posledného kontaktu neistá. Použitie dátumu iniciácie novej protinádorovej liečby ako ukazovateľa progresie ochorenia môže prispieť k skresleniu výsledkov. Analýza času do nasledujúcej protinádorovej liečby zo štúdie ELARA mala exploratívny charakter [66 (str. 64)]. Zaťaženie výsledkov neistotou spôsobuje hodnotenie účinnosti liečby u pacientov z ReCORD-FL, ktoré neprebíhalo podľa jednotného protokolu. To znamená, že lekári mohli používať subjektívne kritériá na hodnotenie klinickej odpovede alebo progresie ochorenia.

Validitu znižuje aj rozpor v mediánoch follow-upu, ktorý DR nevysvetlil. V skupine pre analýzu účinnosti (z angl. efficacy analysis set, EAS) boli zahrnutí všetci pacienti, ktorým bol podaný tis-cel a mali merateľné ochorenie podľa IRC (■■■ pacientov). Pre týchto pacientov platil medián sledovania ■■■ mesiacov [58]. Zároveň do ITC porovnania vstupuje skupina pacientov, ktorým bol podaný tis-cel (■■■ pacientov), avšak táto skupina sa zdá byť odlišná ako skupina pacientov, ktorým bol podaný tis-cel (■■■ pacientov, medián sledovania ■■■ mesiacov) reportovaných v Schuster et al. [64]. Javí sa, že v rámci štúdie ELARA bol vylúčený iný pacient z dát, ktoré vstupovali do ITC [58] ako do Schuster et al. [64], preto vznikli rozdiely mediánoch časov sledovania. Navyše vo FER DR reportuje výsledky pre EAS (■■■ pacientov, medián sledovania ■■■ mesiacov), avšak hovorí o mediáne sledovania ■■■ mesiacov, ktorý platí pre populáciu, ktorým bol podaný tis-cel (■■■ pacientov), čo pôsobí zmätočne.

ITC neobsahuje porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života, čo predstavuje jeho ďalšiu významnú limitáciu. Vstupné dáta pre OS zo štúdie ELARA sú nezrelé.

Ďalšia neistota spočíva v rozdielnych obdobiach, v ktorých boli štúdie vykonávané. Najmä pri štúdií ReCORD-FL, v ktorej boli pacienti sledovaní v rokoch 1998 – 2020. Nárast v kvalite zdravotnej starostlivosti a dostupnosť nových liečiv mohli ovplyvniť aj výslednú hodnotu OS v ITC.

Sponzorom ITC je firma Novartis, čo predstavuje konflikt záujmov.

## Externá validita

### Klinická štúdia ELARA

Externú validitu štúdie ELARA považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Externú validitu znižuje skutočnosť, že do štúdie boli zaradení pacienti v dobrom výkonnostnom stave (0 – 1 podľa ECOG) s R/R FL stupňa 1 – 3A. Je možné, že v slovenskej klinickej praxi by dostali liečbu tis-cel aj pacienti s horším výkonnostným stavom a s R/R FL stupňa 3B, nakoľko výkonnostný stav ani histopatologický stupeň nie je v navrhovanom IO definovaný. CDA vo svojom hodnotení odporučil hradenie tis-cel pacientom s R/R FL stupňa 1 – 3B. Ďalej, v dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií.

### ITC predložené DR

ITC zahŕňalo štúdie ELARA a ReCORD-FL. V ITC je vyvažovaná populácia pacientov z ReCORD-FL na populáciu v štúdií ELARA. Externú validitu nepriameho porovnania hodnotíme ako zdroj významnej neistoty.

Jednotlivé režimy chemoterapie a ich zastúpenie z ReCORD-FL nereprezentujú liečbu používanú na Slovensku. Podľa prieskumu DR (Tabuľka 4) majú v slovenskej praxi najvyššie zastúpenie režimy R-DHAP, BR, R-ICE a R-CHOP. V štúdií ReCORD-FL je uvedených ■■■ liečebných režimov, pričom režimy relevantné pre slovenskú prax majú nízke zastúpenie (■■■ %).

Limitáciou nepriameho porovnania je zaradenie výlučne pacientov s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 1 a s R/R FL stupňa 1 – 3A, čo neodráža požadované IO v predmetnej populácii.

## 4.6.2 Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti prebieha randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 3 sponzorovaná DR (NCT05888493, LEDA). Cieľom štúdie je porovnanie účinnosti tis-cel a štandardnej liečby (R-CHOP, prípadne R+lenalidomid) u

pacientov s R/R FL po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Štúdia začala v 10/2023 a jej ukončenie je očakávané v 01/2031 [69].

#### 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

Prínos liečby tis-cel oproti liečbe CHT považujeme v ukazovateli celkové prežívanie a prežívania bez progresie na základe predloženého nepriameho porovnania za preukázaný. Prínos v kvalite života a v bezpečnosti preukázaný nebol vzhľadom na chýbajúce komparatívne výsledky. Kvalita dôkazu o účinnosti tis-cel voči CHT je nízka, čo považujeme za zdroj významnej neistoty.

**Prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT v celkovom prežívaní považujeme za preukázaný.** V štúdií ELARA pri mediáne sledovania 40,6 mesiaca nebol dosiahnutý medián OS v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel. Miera 3-ročného OS bola 82 %. Dáta pre OS zo štúdie ELARA sú nezrelé, čo považujeme za zdroj neistoty. V rámci ITC bol medián času sledovania v štúdií ELARA 37,9 mesiaca (tis-cel) a v štúdií ReCORD-FL v populácii pacientov s chemoterapiou 27,2 mesiaca. Medián OS nebol u pacientov v ramene tis-cel dosiahnutý, u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL (po vážení) bol mOS 35,6 mesiaca. Miera 3-ročného prežívania podľa KM odhadu bola u pacientov na tis-cel [redacted] a u pacientov na CHT [redacted]. V porovnaní s komparátorom CHT preukázala liečba tis-cel [redacted] rozdiel v celkovom prežívaní HR pre OS [redacted] podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík. V prípade OS je na základe vizuálneho zhodnotenia pravdepodobne porušený predpoklad proporcionality rizík.

**Prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT v prežívaní bez progresie považujeme za preukázaný.** V štúdií ELARA pri mediáne sledovania 40,6 mesiaca bol v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel dosiahnutý medián PFS 37 mesiacov. Miera 3-ročného PFS bola v populácii pacientov, ktorým bola podaná infúzia tis-cel 53 %. V rámci ITC bol medián času sledovania v štúdií ELARA 37,9 mesiaca (tis-cel) a v štúdií ReCORD-FL v populácii pacientov s CHT 27,2 mesiaca. Medián PFS nebol u pacientov liečených tis-cel dosiahnutý, zatiaľ čo u pacientov na CHT po vážení bol mPFS 11,5 mesiaca. U pacientov, ktorí boli liečení tis-cel bol KM odhad 3-ročnej miery PFS [redacted] a u pacientov na CHT zo štúdie ReCORD-FL [redacted]. V porovnaní s komparátorom CHT mali pacienti liečení tis-cel [redacted] riziko progresie s HR [redacted] podľa váženého Coxovho modelu proporcionálnych rizík. Rozdiely medzi ramenami [redacted].

**Prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT v CRR považujeme za nepreukázaný, nakoľko komparatívne dáta zo štúdie alebo z ITC nie sú dostupné.** V štúdií ELARA podľa údajov z DCO 03/2023 predstavovala CRR [redacted] % (99,5 % CI: [redacted]). Komparatívne výsledky CRR štúdia ELARA vzhľadom na jednoramenný dizajn neposkytuje. CRR nebola v ITC porovnávaná.

**Prínos liečby tis-cel v porovnaní s CHT v kvalite života nepovažujeme za preukázaný, nakoľko komparatívne dáta zo štúdie alebo z ITC nie sú dostupné.** Analýza hodnotenia kvality života pacientov v štúdií ELARA bola vykonaná pri mediáne sledovania 40,6 mesiaca. Minimálny klinicky významný rozdiel v kvalite života bol v 36. mesiaci od podania tis-cel zaznamenaný u [redacted] % pacientov na základe dotazníka FACT-Lym a v 24. mesiaci od podania tis-cel u [redacted] % pacientov na základe domény o fyzickom stave resp. u [redacted] % pacientov na základe domény hodnotiacej mentálny stav SF36 dotazníka. Priemerné skóre kvality života na základe dotazníka EQ-5D-3L bolo na začiatku [redacted] a [redacted] v 36. mesiaci.

**Komparatívne dáta o bezpečnosti nie sú dostupné, bezpečnosť nebola v ITC porovnávaná. Prínos nepovažujeme za preukázaný.** V štúdií ELARA sa AE stupňa  $\geq 3$  sa vyskytli u 81 % pacientov. Medzi najčastejšie AE patrili neutropénia (43 %) a anémia (19 %). Bolo zaznamenaných 18 úmrtí (9 na následky AE, 8 v dôsledku progresie liečby a 1 z dôvodu podstúpenia eutanázie). Do DCO v 03/2023 sledovanie v štúdií ukončilo [redacted] ([redacted] %) pacientov

na základe rozhodnutia lekára a ■■■ (■■■ %) pacientov z vlastného rozhodnutia. Vnímame, že riziko úmrtia z AE môže byť vysoké, avšak nakoľko je dostupná jednoramenná štúdia, tak sa nevieme vyjadriť ku komparatívosti. Predpokladáme, že riziko úmrtia na základe podanej intervencie je sčasti započítané vo výsledkoch ITC.

Predložené výsledky sú zatažené viacerými zdrojmi neistoty. Najvýraznejším je jednoramenný dizajn štúdie ELARA. K neistote prispievajú aj nezrelé dáta pre OS a tiež nízky počet pacientov v štúdiu. Neistota vyplýva z použitia ITC pre porovnanie účinnosti tis-cel a komparátora, nakoľko najvyššiu kvalitu dôkazu má priame porovnanie prostredníctvom RCT. Avšak použitie metódy *propensity score matching* znižuje neistotu oproti naivnému porovnaniu. Internú validitu ITC znižuje chýbajúce porovnanie v ukazovateľoch bezpečnosti a kvality života, hodnotenie progresie na základe iniciácie ďalšej línie liečby, či neistota ohľadom podobnosti patientskych charakteristík medzi ramenami po vážení. Ďalšia neistota spočíva v rozdielnych obdobiach, v ktorých štúdie prebiehali.

Zároveň môžu existovať rozdiely medzi charakteristikou pacientov v porovnávaných štúdiách a klinickou praxou. Za zdroj neistoty považujeme zloženie chemoterapeutických režimov. V ramene s komparátorom boli pacienti liečení spektrom rôznych režimov CHT, pričom zastúpenie CHT režimov, ktoré považujeme za relevantné v klinickej praxi na Slovensku je nízke. V štúdiách vstupujúcich do ITC boli zahrnutí iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1 a s R/RFL stupňa 1 – 3A, pričom požadované je indikačné obmedzenie bez ohľadu na ECOG a stupeň ochorenia. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu: „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

## 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 komparátory?

### 5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

**Tis-cel pri maximálnej úhrade v ústavnej starostlivosti vo výške 265 131 € za balenie v NIHO nastavení spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** DR požaduje úhradu vo výške 277 757 € za balenie. Od 01.01.2025 došlo na Slovensku k úprave DPH na lieky, čím sa maximálna cena v ústavnej starostlivosti znížila na 265 131 € za balenie, preto sme v nastavení NIHO použili túto úhradu. Tis-cel dosahuje ICUR voči CHT v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške 99,3-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO tis-cel dosahuje ICUR voči CHT 167-tisíc €/QALY, teda tis-cel je nákladovo efektívny.** Tis-cel preukázal v NIHO nastavení klinický prínos voči štandardu liečby CHT + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■ €.

**Výsledok NIHO je spojený so strednou neistotou** z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, ktorá pramení najmä z nízkej kvality klinického prínosu. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu.

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

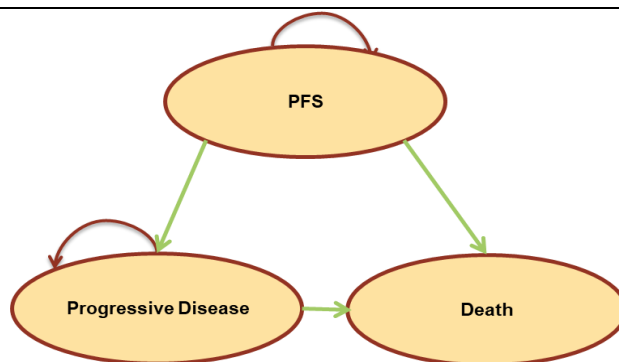
#### 5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (PSM z angl. partition survival model). Farmako-ekonomický model (FEM) rozlišuje 3 stavy: s progresiou ochorenia (PD z angl. progressed disease), bez progresie ochorenia (PF z angl. progression free) a smrť. Všetci pacienti vstupujú do modelu v stave bez progresie a v tomto stave zostávajú až do progresie ochorenia alebo smrti. V prípade progresie ochorenia pacienti prechádzajú do stavu po progresii a v tomto stave zostávajú až do stavu smrti (absorpčný stav). Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 7).

Model obsahuje komparátor, ktorým je kombinácia režimov CHT (indukčná CHT), ktoré sa používajú v klinickej praxi na Slovensku v zložení podľa prieskumu DR. Na základe národných a medzinárodných odporúčaní [2, 5, 17] DR predpokladá, že pacienti, ktorí odpovedali na indukčnú CHT, pokračujú v udržiavacej liečbe R v monoterapii podávaným každé dva mesiace počas obdobia dvoch rokov. Podrobnejšie zloženie CHT režimov v ramene komparátora sa nachádza nižšie (Tabuľka 11).

Bola zvolená perspektíva platcu a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch lichobežníkovou metódou a pri nákladoch ju neaplikuje v prvom modelovanom cykle.

Obrázok 7: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

Tabuľka 11: Zloženie chemoterapeutických režimov v ramene komparátora

CHT režim	Podiel (%)
R-DHAP	
BR	
R-ICE	
R-CHOP	

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** predložený typ ekonomického modelu PSM, keďže predstavuje v onkológii štandardne zaužívaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V prípade hodnotenia CDA bol predložený rovnaký typ modelu, ale so skorším DCO (03/2022) [67].
- **Akceptujeme** dĺžku modelovaného cyklu 1 týždeň.
- **Akceptujeme s neistotou** zloženie režimov CHT v ramene komparátora, ktoré nekorešponduje presne so zložením liečby na Slovensku. Viac sa k zloženiu režimov CHT vyjadrujeme v časti 3.3.2 a 4.6.1.
- **Akceptujeme** korekciu na polovicu cyklu. Vzhľadom na charakter podania tis-cel ju nepovažujeme za potrebnú. Avšak v modeli nie je možnosť vypnutia a nepredpokladáme významný dopad na výsledok.

### 5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Prínos tis-cel v porovnaní s CHT vychádza z výsledkov ITC. Údaje o účinnosti tis-cel vstupujú do ITC zo štúdie ELARA (DCO 03/2023), zatiaľ čo účinnosť CHT vychádza zo štúdie ReCORD-FL. Údaje o pravdepodobnosti úmrtia všeobecnej populácie vychádzajú zo slovenských úmrtnostných tabuliek z roku 2023. Komparatívne údaje o účinnosti boli použité na odhad PFS a OS intervenciu a komparátor do 60. mesiaca. Po tomto čase DR projektuje dlhodobý prínos v oboch ramenách na základe údajov zo štúdie ReCORD-FL.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR pre získanie komparatívneho porovnania používa len neukotvené nepriame porovnanie do ktorého vstupuje nezaslepená štúdia fázy 2 ELARA. Kvalita dôkazu je preto nízka. Pre účely hodnotenia akceptujeme výsledky štúdie ELARA, no dizajn štúdie a vykonané ITC pokladáme za významný zdroj neistoty. Dáta pre ukazovateľ OS sú nezrelé vzhľadom na nízky počet udalostí.
- Internú validitu ITC tiež znižuje definícia progresie ako iniciácie ďalšej línie, neistota ohľadom podobnosti patientskych charakteristík medzi ramenami po vážení, ako aj malá veľkosť efektívnej vzorky (ESS).
- Dôkaz vyššej kvality s nižším rizikom skreslenia by mohli poskytnúť výsledky randomizovanej kontrolovanej štúdie fázy 3 (NCT05888493, LEDA). Ukončenie skúšania pre primárne výsledky je odhadované na 07/2028.
- V štúdii ReCORD-FL boli pacienti sledovaní v rokoch 1998 – 2020. Vývoj v poskytovaní zdravotnej starostlivosti a dostupnosť nových liečiv mohli ovplyvniť aj výslednú hodnotu OS v ramene CHT vo výsledkoch ITC.
- Viac o kvalite klinického dôkazu v časti 4.6.

### 5.2.3 Populácia

Údaje o pacientoch vychádzajú zo štúdie ELARA. Za priemerný počiatkový vek model predpokladá ■■■ rokov, priemernú hmotnosť ■■■ kg a priemernú plochu povrchu tela (Body Surface Area, BSA) predstavuje ■■■ m<sup>2</sup>. Model pracuje s podielom žien ■■■ %. Zvolený bol celoživotný časový horizont ■■■ roka.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme** podiel žien ■■■ %. Na základe údajov z literatúry [4, 7] je zrejmé, že FL postihuje častejšie ženy ako mužov. Avšak zmena podielu žien a následná úprava ostatných parametrov (hmotnosť, BSA) má zanedbateľný vplyv na ICUR, takže akceptujeme údaje o pacientoch zo štúdie ELARA.

### 5.2.4 Klinická účinnosť

#### Celkové prežívanie

V základnom scenári DR pre porovnanie kriviek tis-cel použil závislý parametrický model (jeden parametrický model fitovaný na celý súbor dát, intervenčná skupina modelovaná ako kovariát, predpokladá proporционаlitu rizík) [70, s.17]. Pre závislé porovnanie tis-cel a CHT DR vybral parametrizáciu generalizovaná gama na základe Akaikeho informačných kritérií (z angl. Akaike information criterion, AIC) a Bayesianских informačných kritérií (z angl. Bayesian information criterion, BIC), ktorých hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Po 60 mesiacoch DR projektuje dlhodobý prínos v oboch ramenách na základe údajov zo štúdie ReCORD-FL, pacienti tak v ramene tis-cel začnú zomierať podľa miery úmrtnosti v ramene CHT od daného bodu.

OS je limitované všeobecnou mortalitou cez pravdepodobnosť úmrtia v danom cykle.

Tabuľka 12: Hodnoty AIC a BIC pre závislé porovnanie OS pre tis-cel a CHT

Parametrická funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna	■■■	■■■
Weibullova	■■■	■■■
Log-logistická	■■■	■■■
Lognormálna	■■■	■■■
Gompertzova	■■■	■■■
<b>Generalizovaná Gama</b>	■■■	■■■
Gama	■■■	■■■

Pozn.: Hodnoty AIC a BIC sú pri závislom modelovaní pre tisagenlekleucel a chemoterapiu rovnaké. V zátvorkách je uvedené poradie.

Zdroj: [1]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania dlhodobého prínosu v OS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** závislý model porovnania. Zvolili sme modelovanie OS samostatne pre tis-cel a CHT a parametrizáciu generalizovaná gama v oboch ramenách.
  - V súlade s predošlými NIHO hodnoteniami, ako aj s hodnotením tis-cel CDA [67], preferujeme nezávislý model. Podľa prístupu NICE [70, s.18] je preferované dať prednosť nezávislému porovnaniu v prípade dostupnosti individuálnych patientskych dát. Závislé modelovanie by sa malo používať v prípade zachovania proporcionality rizík [70, s.18], čo v prípade OS kriviek tis-cel a CHT nebolo preukázané. Po zmene na nezávislé modelovanie model DR automaticky nastaví parametrizáciu pre tis-cel na lognormálnu a pre CHT na parametrizáciu generalizovaná gama.
  - Podľa AIC a BIC sa lognormálna parametrizácia javí ako najvhodnejšia pre tis-cel (Tabuľka 13) a parametrizácia generalizovaná gama pre CHT (Tabuľka 14). Rovnako na základe vizuálneho fitu (Obrázok 8, Obrázok 9) sa pre CHT javí ako najvhodnejšia generalizovaná gama, avšak pre tis-cel sú vizuálne vhodné viaceré parametrizácie, medzi nimi lognormálna aj generalizovaná gama. Pokiaľ nie je objektívny dôvod na modelovanie dvoma rôznymi parametrizáciami, preferujeme rovnaký typ parametrizácie v oboch ramenách, v súlade s metodikou NICE [70]

- a predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO. Preto sme zvolili parametrizáciu generalizovaná gama pre obe ramená.
- Pri výbere parametrizácií sme prihliadali aj na to, kedy dôjde k pretnutiu kriviek.
    - Na obrázku nižšie (Obrázok 10) vidno, že viaceré kombinácie parametrizácií tis-cel a CHT sa pretnú. Parametrizácia distribúciou generalizovaná gama v ramene CHT modeluje „efekt vyliečenia“, kedy pravdepodobnosť úmrtia pacientov časom výrazne klesá. Tento efekt možno sledovať aj na chvoste KM dát pre CHT pri dostatočnom počte sledovaných pacientov, preto ho považujeme za plauzibilný.
    - Naproti tom v ramene tis-cel žiadna z parametrizácií nezachytáva vyliečenie a po prekřížení s krivkou CHT pacienti na tis-cel zomierajú rýchlejšie než pacienti na CHT. Takýto vývoj pokladáme za klinicky málo pravdepodobný, dôvodom môže byť, že nezrelé dáta v ramene tis-cel ešte nestihli zachytiť podobný efekt vyliečenia ako v CHT. Preto sme pre tis-cel za vhodnú považovali parametrizáciu generalizovaná gama, ktorá rameno CHT pretína najneskôr zo všetkých parametrizácií (okolo 21. roku). Tento predpoklad je však spojený s neistotou.
  - **Neakceptujeme** modelovanie dlhodobého prínosu v oboch ramenách na základe údajov zo štúdie ReCORD-FL (teda podľa ramena CHT) po 60 mesiacoch. Prínos podľa ReCORD-FL sme v oboch ramenách modelovali po prekřížení parametrizovaných kriviek.
    - Nastavenie DR sme považovali za príliš optimistické, keďže v ramene tis-cel nedostatočne odrážalo pokles, ktorý možno pozorovať na chvoste KM dát tis-cel, keď bolo v štúdiu sledovaných ešte dostatok pacientov. Krivku sme upravili tak, že pri strete parametrizácií OS tis-cel a CHT pacienti v ramene tis-cel prejdú na mieru úmrtnosti podľa CHT (krivky OS tis-cel a CHT sú od toho bodu rovnaké). Toto nastavenie zároveň zamedzí modelovaniu vyššieho podielu zomretých pacientov v tis-cel oproti CHT, čo považujeme za nepravdepodobné avšak nie za vylúčené. Preto je nastavenie NIHO spojené s neistotou a môže byť optimistické.
  - **Akceptujeme** limitáciu OS pravdepodobnosťou úmrtia podľa všeobecnej mortality. Pri aplikovaní limitácie sa zvýši úmrtnosť v oboch ramenách, avšak toto zvýšenie nastane skôr v ramene CHT. Krivky tis-cel a CHT sa oddelia a do konca horizontu sa nepretnú (Obrázok 11).
  - Závislý model je aplikovaný aj pri PFS a pri zmene závislého modelovania na nezávislé sa táto zmena uskutoční automaticky aj pri PFS. Tieto zmeny, odrazené v OS aj v PFS zároveň, navyšujú ICUR o 74-tisíc€/QALY.

Tabuľka 13: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie celkového prežívania pre tis-cel

Parametrická funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■
Weibullova	■	■
Log-logistická	■	■
Lognormálna	■	■
Gompertzova	■	■
<b>Generalizovaná Gama</b>	■	■
Gama	■	■

V zátvorkách je uvedené poradie.

Zdroj: [1]



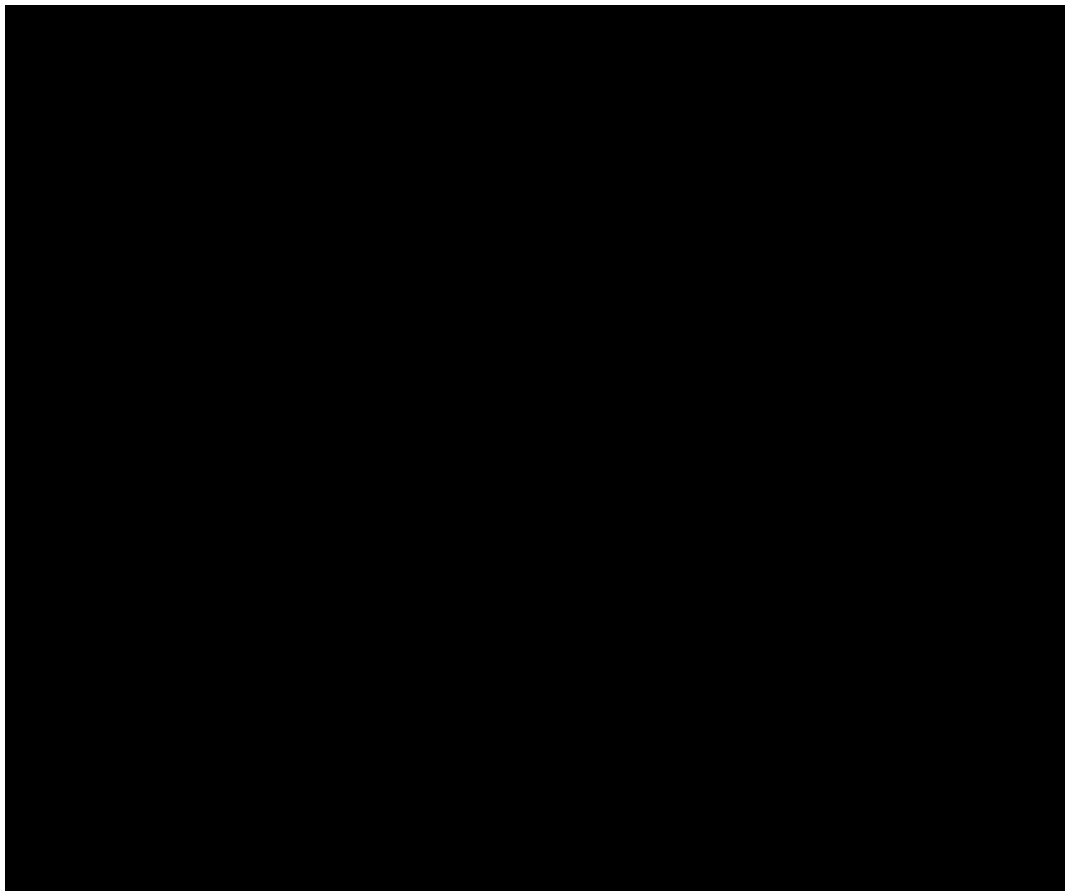
Tabuľka 14: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie celkového prežívania pre CHT

Parametrická funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■
Weibullova	■	■
Log-logistická	■	■
Lognormálna	■	■
Gompertzova	■	■
<b>Generalizovaná Gama</b>	■	■
Gama	■	■

V zátvorkách je uvedené poradie.

Zdroj: [1]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene tis-cel v ukazovateli OS



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

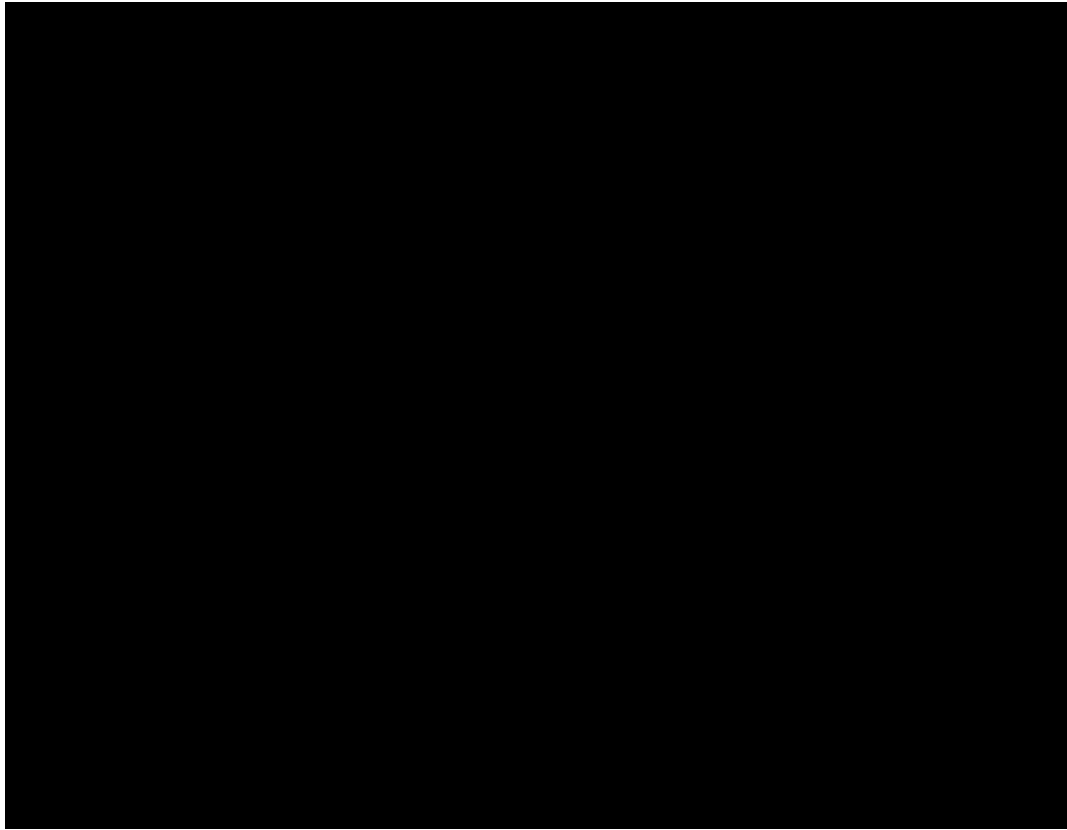
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene CHT v ukazovateli OS



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

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v obidvoch ramenách v ukazovateli OS

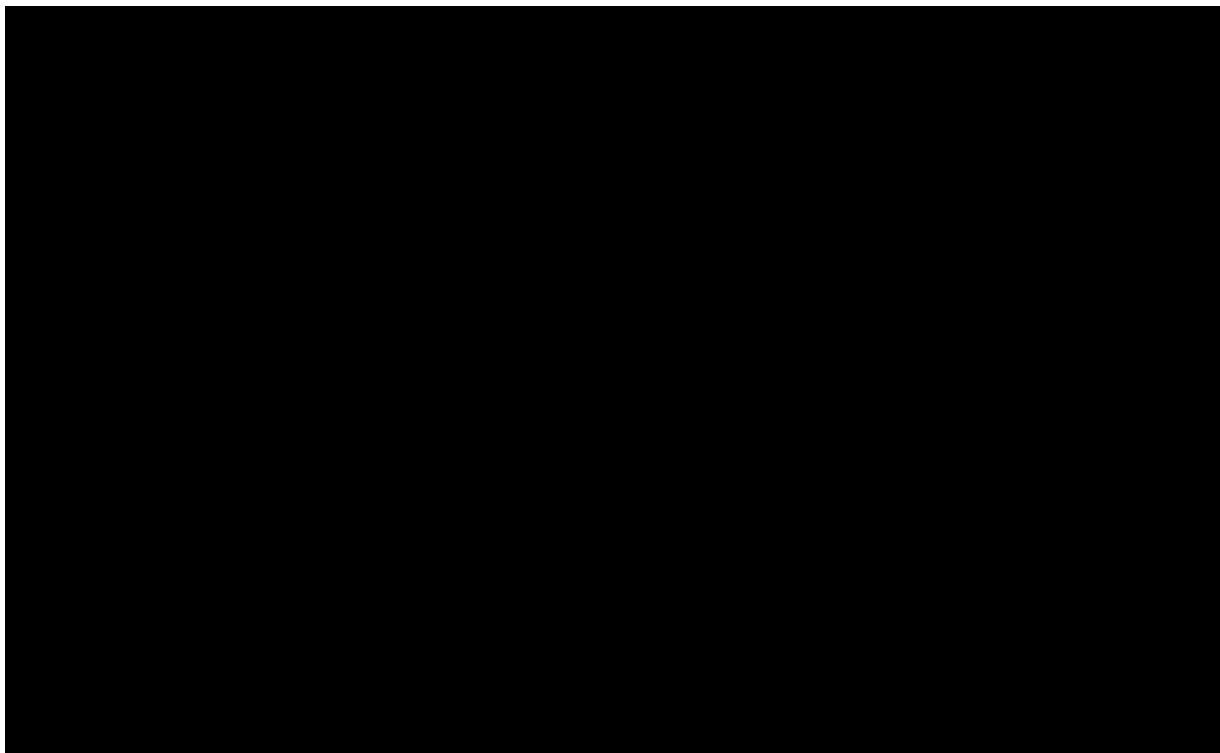
---



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

Obrázok 11: Nastavenie NIHO a základný scenár DR v obidvoch ramenách v ukazovateli OS

---



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

## Prežívanie bez progresie

Modelovanie PFS krivky ramena tis-cel vychádza z KM dát zo štúdie ELARA (DCO 03/2023). DR v základnom scenári použil závislý model. Pre rameno CHT krivka PFS vychádzala z populácie pacientov liečených CHT zo štúdie ReCORD-FL. Pre závislé porovnanie tis-cel a CHT DR vybral parametrizáciu na základe AIC a BIC, ktorých hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 15). Krivky PFS sú limitované krivkami OS.

Tabuľka 15: Hodnoty AIC a BIC pre závislé porovnanie prežívania bez progresie pre tis-cel a CHT

Parametrická funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■
Weibullova	■	■
Log-logistická	■	■
Lognormálna	■	■
Gompertzova	■	■
<b>Generalizovaná Gama</b>	■	■
Gama	■	■

Hodnoty AIC a BIC sú pri závislom modelovaní pre tisagenlecleucel a chemoterapiu rovnaké. V zátvorkách je uvedené poradie.

Zdroj: [1]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania dlhodobého prínosu v PFS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** závislý model porovnania. Bližšia diskusia k výberu modelu je uvedená v časti Celkové prežívanie vyššie. Zvolili sme nezávislý model s parametrizáciou generalizovaná gama v oboch ramenách na základe najnižších hodnôt AIC a BIC a vhodného vizuálneho fitu. Hodnoty AIC a BIC ako aj grafické znázornenie nezávislého porovnania PFS pre intervenciu a komparátor sa nachádzajú v tabuľkách a na obrázkoch nižšie (Tabuľka 16, Tabuľka 17, Obrázok 12,). Vplyv zmeny na výsledok bol diskutovaný vyššie v časti Celkové prežívanie.
- **Akceptujeme** limitáciu PFS krivkou OS. Pri aplikovaní limitácie obe krivky PFS v určitom bode poklesnú a kopírujú krivku OS (Obrázok 13).

Tabuľka 16: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie prežívania bez progresie pre tis-cel

Parametrická funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■
Weibullova	■	■
Log-logistická	■	■
Lognormálna	■	■
Gompertzova	■	■
<b>Generalizovaná Gama</b>	■	■
Gama	■	■

V zátvorkách je uvedené poradie.

Zdroj: [1]

Tabuľka 17: Hodnoty AIC a BIC pre nezávislé porovnanie prežívania bez progresie pre CHT

Parametrická funkcia	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■
Weibullova	■	■
Log-logistická	■	■
Lognormálna	■	■
Gompertzova	■	■
<b>Generalizovaná Gama</b>	■	■
Gama	■	■

V zátvorkách je uvedené poradie.

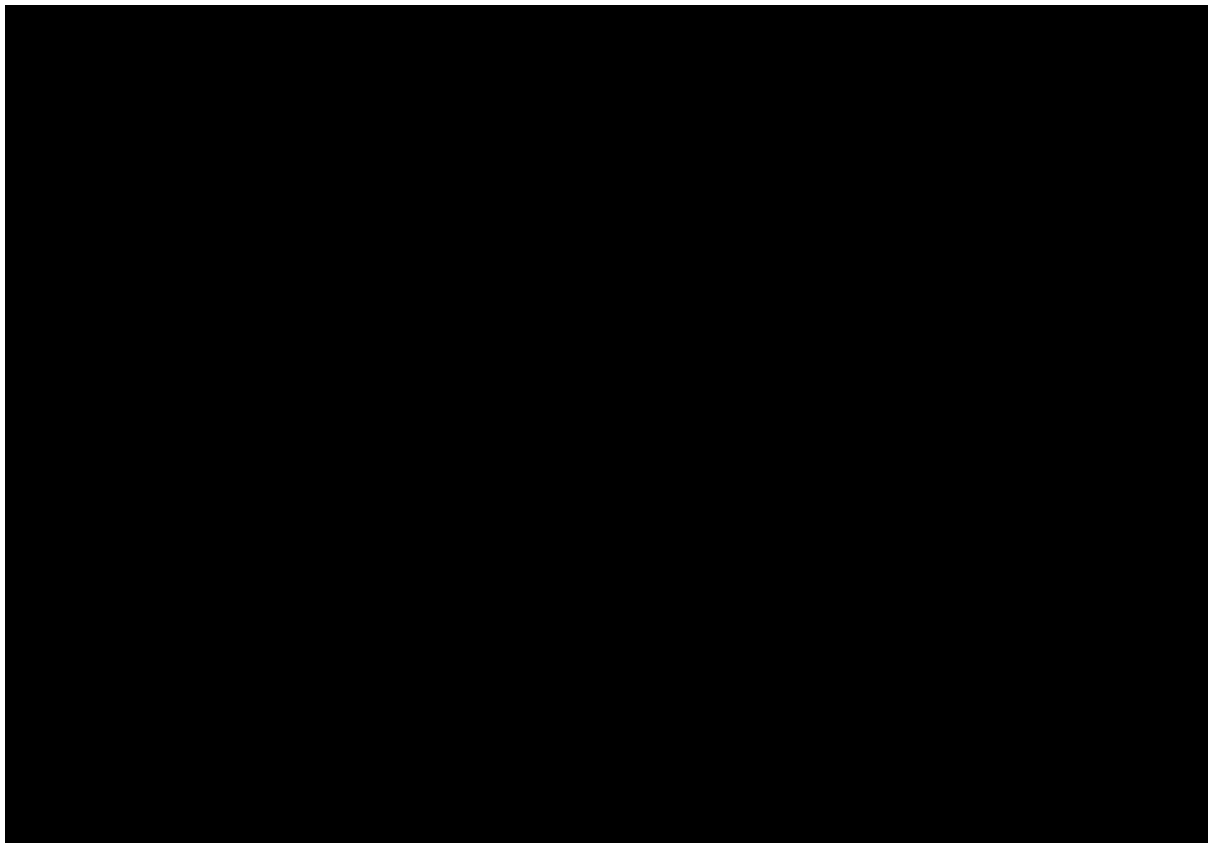
Zdroj: [1]

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v v obidvoch ramenách v ukazovateli PFS



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

Obrázok 13: Nastavenie NIHO a základný scenár DR v obidvoch ramenách v ukazovateli PFS



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

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že pacienti v ramene tis-cel od 60. mesiaca prejdú na mieru úmrtnosti podľa ramena CHT. Miera v ramene CHT je od istého bodu vyššia ako v ramene tis-cel.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** prechod na mieru úmrtnosti v 60. mesiaci. Modelujeme krivku OS tak, že pacienti prešli na mieru úmrtnosti podľa CHT až v momente pretnutia kriviek tis-cel.

Modelovanie úmrtnosti v ramene tis-cel podľa CHT môže nadhodnocovať prínos, nakoľko v KM dátach tis-cel nie je na rozdiel od KM dát CHT zjavný efekt vyliečenia. Preto je aj nastavenie NIHO spojené s neistotou. V nastavení NIHO modelujeme vyprchanie prínosu najneskôr v čase, keď sa krivky OS tis-cel a CHT prirodzene stretnú. Viac vyššie v časti Celkové prežívanie.

### 5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty utilít uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 18), v závislosti od stavu pacienta. Údaje pre stavy pred progresiou a po progresii pochádzajú zo štúdie ELARA a sú nastavené pre tis-cel aj pre CHT rovnako. Zber dát na vyhodnotenie kvality života sa konal pomocou dotazníkov EQ-5D-3L.

Model zahŕňa straty utilít spôsobené liečbou a nežiaducimi udalosťami. DR zohľadnil AE 3. a 4. stupňa s výskytom  $\geq 5\%$ , okrem CRS. Mieru AE pre tis-cel DR prevzal zo štúdie ELARA a pre CHT z literatúry [71, 72, 73]. V prípade závažných AE (CRS) pri tis-cel DR predpokladá hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS), nastavil zníženie utility tak, aby počas trvania hospitalizácia bola absolútna utilita rovná nule.

Model tiež zohľadňuje straty utilít v následnej liečbe kvôli SCT, pričom strata utility spojená s SCT trvá 365 dní.

DR zakomponoval do modelu znižovanie hodnoty kvality života z dôvodu rastúceho veku pomocou vzorca pre všeobecnú populáciu z Ara R, Brazier JE (2010, [74]).

Tabuľka 18: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	■
Po progresii	■

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme s neistotou** hodnotu utilít v stave po progresii. Hodnoty utilít pre stavy pred a po progresii sú veľmi podobné a DR tak nemusí zachytávať celkový prínos tis-cel. Avšak zníženie hodnoty utility po progresii má zanedbateľný vplyv na výsledok, preto hodnoty DR akceptujeme ako pozitívnu neistotu.
- **Akceptujeme** použitie disutilít pre zvyšujúci sa vek v súlade s metodickou príručkou k FER.
- **Akceptujeme** stratu utilít z dôvodu SCT. Bližšie sa k následnej liečbe vyjadrujeme v časti 5.2.7.
- **Akceptujeme** ostatné nastavenia.

### 5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR do modelu zapracoval AE stupňa 3 a vyššie, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov v štúdií ELARA. Údaje o výskyte pre intervenciu pochádzajú zo štúdie ELARA. Pre CHT prevzal DR údaje z literatúry [71, 72, 73]. AE zahrnuté v modeli a ich výskyt sa nachádzajú v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: AE zahrnuté v modeli a ich výskyt

AE	Tis-cel (%)	CHT (%)
Anémia	■	0,60
Febrilná neutropénia	■	1,80
Leukopénia	■	1,20
Znížený počet lymfocytov	■	0,00
Lymfopénia	■	0,00
Neutropénia	■	32,29

Znížený počet neutrofilov			0,00
Znížený počet erytrocytov			0,00
Pneumónia			0,00
Trombocytopenia			1,80
Znížený počet leukocytov			0,00

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. K použitým disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom AE v časti 5.2.7.

## 5.2.7 Náklady

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

U pacientov liečených tis-cel DR bral do úvahy jednorazové náklady, a preto neuvažoval dĺžku užívania intervencie. V ramene s CHT DR predpokladal, že zotrvanie na liečbe CHT je počas indukčnej aj udržiavacej fázy rovnaké ako PFS, avšak je ohraničené maximálnou dĺžkou liečby na daných režimoch CHT, ktoré DR odvodil z literatúry. Jednotlivé dĺžky liečob pre režimy CHT sa nachádzajú v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Maximálna dĺžka liečby režimov CHT

Režim CHT	Dĺžka cyklu (týždne)	Počet cyklov	Zdroj
BR	4	6	[75]
R-ICE	3	3	[76]
R-CHOP	3	6	[71]
R-DHAP	4	3	[76]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Dĺžky cyklov a ich počet sú v súlade s CHT protokolmi podľa NHS (BR: [34], R-ICE: [46], R-CHOP: [77], .R-DHAP: [78]). Toto nastavenie nemusí byť v súlade s klinickou praxou na Slovensku.

### Náklady na intervenciu a komparátory

V modeli DR pracuje s požadovanou úhradou lieku Kymriah v ústavnej starostlivosti, t.j. 277 756,5 € za balenie. V modeli DR nepredpokladá opätovné podanie tis-cel. DR použil náklady na balenia CHT podľa 10/2024 ZKL, pri niektorých liekoch vychádzal aj z 10/2024 zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL a zo zoznamu liekov s úradne určenou cenou k 10/2024 VŠZP.

Sprevádzajúca liečba pre tis-cel pozostáva z leukaferézy a lymfodeplécie. Časť pacientov (■ %) dostane aj premostujúcu chemoterapiu, ktorá má im pomôcť zvládnuť čakacie obdobie na infúziu s tis-cel.

Náklady na liečbu sprevádzajúcu podanie tis-cel a náklady na CHT počas hospitalizácie boli počítané v systéme DRG, kde základná sadzba bola stanovená podľa Národného onkologického ústavu (NOÚ) (3 318 €) v roku 2024 [79].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Jednotkové náklady CHT sme aktualizovali podľa údajov ZKL, VŠZP zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL a zo zoznamu liekov s úradne určenou cenou k 02/2025 [80, 81, 82]. Táto zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.
- Náklady na tis-cel sme aktualizovali na 265 131 € za balenie podľa údajov na základe poklesu DPH (5 %) od 01/2025. Táto zmena znižuje ICUR o 4,5-tisíc €/ QALY.
- Na základe NIHO hodnotenia č. 21 [21, 83] predpokladáme, že **v prípade zlyhania podania infúzie tis-cel liek Kymriah nie je hrađený. Považujeme za potrebné, aby uvedené bolo zohľadnené aj v MEA.**

### Náklady na nežiadúce účinky

DR uvažuje náklady len za dva nežiadúce účinky – CRS a apláziu B-buniek, pri ktorých predpokladá dodatočné náklady. DR v nákladoch na intravenózný imunoglobulín (IVIG) pri aplázii B-buniek vychádza z úhrad v ZKL 10/2024.

Pre náklady na predĺženie hospitalizácie pri CRS vychádza z DRG sadzieb platných pre rok 2024. Iné nežiaduce účinky sa neuvažujú, keďže u všetkých pacientov sa predpokladá ústavná starostlivosť, v rámci ktorej prebieha aj manažment nežiadúcich účinkov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- Nastavenie **neakceptujeme**. Neakceptujeme nastavenie nákladov pre IVIG podľa úhrady v ZKL 10/2024. Aktualizovali sme ich podľa ZKL 02/2025. Táto zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.

### Náklady na následnú liečbu

DR uvažoval v modeli SCT ako jedinou možnosťou následnej liečby. DR sa odvoláva na literatúru [5, 56], ktorá uvádza, že v súčasnosti existuje len minimálne množstvo dát o liečebných možnostiach po zlyhaní CAR-T terapie a možnosti následnej liečby sú predmetom aktuálneho výskumu. DR uvažuje následnú liečbu pre nasledujúce podiely pacientov: Pre tis-cel ■■■% pacientov s alloSCT a 0,00 % s ASCT (prevzaté zo štúdie ELARA). Pre CHT ■■■% pacientov s alloSCT a 3,34 % ASCT (prevzaté z [84]). Na vyčíslenie nákladov DR využíval sadzobník DRG z roku 2024 [79].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- **Neakceptujeme** nastavenie zastúpenia HSCT v jednotlivých ramenách modelu. Na základe vyjadrenia odborníka v NIHO hodnotení č. 21B [21] predpokladáme, že v 3.línii na Slovensku už neprebíha ASCT, jedine alloSCT, čo je v rozpore s nastavením v základnom scenári, kde je uvažovaných 3,34 % pre CHT. Zastúpenie ASCT v ramene s CHT sme upravili na 0,00 %. Táto zmena zvyšuje ICUR voči CHT o 0,9-tisíc €/QALY.

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR vzhľadom na charakter podania tis-cel predpokladá, že nedochádza k nákladom na nespotrebované zvyšky balenia. Zároveň DR predpokladá, že nespotrebované časti balení zvyšných liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

### Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na manažment zdravotných stavov a monitoring pacienta a podanie použil aktuálnu databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [85]. Frekvencia výkonov a návštev vychádza z prieskumu DR pre slovenskú prax (napríklad podiely hospitalizovaných pacientov v rámci režimov CHT), zo štúdie ELARA a z postupov NICE pre liečbu non-Hodgkinových lymfómov [76].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali významný vplyv na výsledok, aj keď prieskum DR pre slovenskú prax sme z dôvodu pokročilého času hodnotenia nedokázali overiť.

## 5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

### Fungovanie modelu a kvalita FER

DR predložil ekonomický model pripravený v Exceli, kde výsledok sa prepočítava priamo, bez použitia makier. Excel obsahuje aj makrá, ale tie nie sú potrebné na výpočet hodnoty ICUR. Zmena údajov prepočítava výsledok okamžite. Pri zmene jednotlivých nastavení (napríklad zmena populácie) a ich vrátení do pôvodného stavu sa výsledok ICUR nie vždy vrátil na pôvodnú hodnotu automaticky a bolo treba manuálne nastaviť pôvodné parametre.

DR vo FER začíerňoval údaje nekonzistentne (najmä v časti Náklady) a niekedy začíerňoval aj verejne prístupné údaje. Zároveň niektoré aspekty, najmä mediány sledovania, neboli v dodaných podkladoch jednotné, čo pôsobilo zmatečne.



### 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 21). Liek Kymriah pri úhrade 277 756,5 € za balenie je v základnom scenári DR nákladovo efektívny voči CHT s hodnotou ICUR 99 333 €/QALY. Prahová hodnota ICUR je 226 506 €/ QALY.

Tabuľka 21: výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	Tis-cel	CHT
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
Pred progresiou	■	■
Po progresii	■	■
Zníženie kvôli SCT	■	■
Zníženie kvôli AE	■	■
<b>Spolu</b>	■	■
<b>Náklady (€)</b>		
prípravná fáza pre podanie tis-cel	■	■
Liečba		
Lieky	■	■
Administrácia	■	■
Hospitalizácia	■	■
<b>Spolu liečba</b>	■	■
náklady na AE	■	■
náklady pred progresiou	■	■
následná SCT	■	■
náklady po progresii	■	■
náklady pri konci života	■	■
<b>Spolu náklady</b>	■	■
<b>Tis-cel vs.</b>		
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	99 333
Prahová hodnota (€/QALY) <sup>11</sup>	-	226 506

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

#### 5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky

<sup>11</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠU SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zmena modelovania kriviek OS a PFS zo závislého na nezávislé, výber parametrizácie generalizovaná gama a prechod na prežívanie podľa CHT po prekřížení kriviek (- 71,7-tisíc €/QALY).
- Nastavenie 0 % zastúpenia ASCT v následnej liečbe v ramene CHT (-2,1-tisíc €/QALY).
- Aktualizácia nákladov CHT podľa údajov z 02/2025 (-0,1-tisíc €/QALY).
- Aktualizácia nákladov na IVIG podľa údajov z 02/2025 (+ 0,2-tisíc €/QALY). Aktualizácia nákladov na tis-cel v ústavnej starostlivosti na základe poklesu DPH od 01/2025 (+ 8-tisíc €/QALY)

### 5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Výsledky NIHO nastavenia sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 22). Podľa NIHO nastavenia dosahuje tis-cel ICUR voči CHT vo výške 167 335 €/QALY, pričom prahová hodnota je 226 506 €/ QALY. Tis-cel dosahuje klinický prínos voči CHT + ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

Tabuľka 22: výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Výsledky	Tis-cel	CHT
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
<b>QALY</b>		
Pred progresiou	■■■	■■■
Po progresii	■■■	■■■
Zníženie kvôli SCT	■■■	■■■
Zníženie kvôli AE	■■■	■■■
<b>Spolu</b>	■■■	■■■
<b>Náklady (€)</b>		
prípravná fáza pre podanie tis-cel	■■■	■■■
Liečba		
Lieky	■■■	■■■
Administrácia	■■■	■■■
Hospitalizácia	■■■	■■■
<b>Spolu liečba</b>	■■■	■■■
náklady na AE	■■■	■■■
náklady pred progresiou	■■■	■■■
následná SCT	■■■	■■■
náklady po progresii	■■■	■■■
náklady pri konci života	■■■	■■■
<b>Spolu náklady</b>	■■■	■■■
<b>Tis-cel vs.</b>		
Inkrementálne QALY	-	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■
<b>ICUR (€/QALY)</b>	-	167 335
Prahová hodnota (€/QALY)	-	226 506

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, 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 sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 23: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Výsledok NIHO je spojený so **strednou mierou neistoty** z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Zdroje neistoty uvádzame nižšie:

- Neistota vyplývajúca z kvality klinického dôkazu jednotlivých štúdií aj ITC. Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty v prípade, ak by ICUR sa nachádzal pri prahovej hodnote alebo nad ňou. Avšak s ohľadom na relatívne nízky ICUR vo vzťahu k prahovej hodnote považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za strednú.
- Neistota vyplývajúca z dlhodobého modelované prínosu v ramene tis-cel. Predpokladáme, že v čase stretnutia kriviek OS tis-cel a CHT pacienti prejdú na zomieranie podľa OS krivky CHT. Toto nastavenie môže byť optimistické, keďže predpokladá, že nezrelé KM dáta tis-cel ešte nezachytili efekt vyliečenia pozorovaný v ramene CHT.

Nakoľko práve prebieha randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia LEDA s predpokladanou výrazne vyššou kvalitou dôkazu, odporúčame prehodnotenie prínosu vzhľadom na výsledky DR pre získanie komparatívneho porovnania používa len neukotvené nepriame porovnanie do ktorého vstupuje nezaslepená štúdia fázy 2 ELARA. Pre účely hodnotenia akceptujeme výsledky štúdie ELARA, no dizajn štúdie a vykonané ITC pokladáme za významný zdroj neistoty. Dáta pre ukazovateľ OS sú nezrelé vzhľadom na nízky počet udalostí.

## 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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

**Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Kymriah v tretí rok od kategorizácie vo výške 3,3 mil. € a čistý dopad vo výške 3,1 mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie trhu a kapacít CAR-T centra/centier.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR odhaduje 20 pacientov ročne na liečbu tis-cel v indikácii FL stupňa 1 – 3a v 3.línii (3L). DR nepočítal s pacientami so stupňom FL 3b, keďže sa radí medzi agresívne lymfómy vyžadujúce si iný druh liečby. DR odhadol veľkosť cieľovej populácie na základe publikovaného zberu údajov v klinickej praxi, ktorý bol realizovaný v septembri 2024 na všetkých hematologických a onkohematologických pracoviskách na Slovensku, na ktorých sú pacienti s FL liečení [86].

K 30.09.2024 bolo evidovaných v starostlivosti špecializovaných pracovísk celkovo 1 059 žijúcich dospelých pacientov s FL akéhokoľvek stupňa (1 – 3b), vrátane 133 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2023. Podľa údajov DR 28 novodiagnostikovaných pacientov nevyžadovalo okamžitú liečbu. DR identifikoval 158 pacientov s FL stupňa 1 – 3a liečených ročne v 1. a ďalších líniiach, pričom predpokladá 20 pacientov ročne v 3. línii, potenciálne vhodných na liečbu tis-cel (spĺňajúcich indikáciu podľa SPC). Na základe predpokladu odborníkov oslovených DR je celkový ročný potenciál pacientov vhodných na liečbu tis-cel odhadovaný na 16 pacientov, z čoho DR odvodil penetráciu trhu 80 % [18]. Títo pacienti tvoria PBVL populáciu, t. j. populáciu pacientov, ktorí by spĺňali kritériá na podanie liečby s tis-cel (výkonnostný stav a pod.) v budúcnosti. Podľa Národného onkologického registra (NOR) DR odhaduje medziročný nárast novodiagnostikovaných pacientov s FL v najbližších 3 rokoch (2025 – 2027) na 0,79 %. Jeho zohľadnenie by podľa DR nemalo vplyv na nárast novodiagnostikovaných pacientov, a preto medziročný nárast incidencie FL podľa NOR nezohľadňuje.

Tabuľka 24: Počty pacientov s FL na Slovensku k 30.09.2024

FL	Počet pacientov v SR	
	Všetci žijúci k 30.9.2024	Novodiagnostikovaní v roku 2023
Celkový počet dospelých pacientov v SR (FL stupňa 1-3b)	1 059	133 (z nich nevyžadujúci okamžitú liečbu: 28)
Liečení pacienti s FL stupňa 1-3a ročne		
Počet pacientov liečených v 1. línii (1L) ročne	102	
Počet pacientov liečených v 2. línii (2L) ročne	36	
<b>Počet pacientov liečených v 3L ročne</b>	<b>20</b>	
Spolu liečení ročne v 1+L:	158	

Zdroj: [1, 86]

Z prieskumu DR [18] ďalej vyplýva, že z 1 059 žijúcich dospelých pacientov s FL žije v súčasnosti na **Slovensku 51 pacientov, ktorí sú momentálne v 3. línii liečby (PSVL populácia)**. To znamená, že v prípade ďalšieho relapsu/progresie by im mohla byť indikovaná liečba tis-cel v 4. a vyšších líniiach. DR podľa svojho odhadu

predpokladá, že liečba tis-cel by mohla byť indikovaná u 20% týchto pacientov (t. j. celkovo 10 pacientov), ktorí budú na liečbu nastupovať postupne v priebehu prvých 3 rokov od kategorizácie.

DR predpokladá rozšírenie IO lieku Kymriah v predmetnej indikácii v ZKL od 1.10.2025.

Tabuľka 25: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na obdobia

	Mesiace od kategorizácie				
	1-12	13-24	25-36	37-48	49-60
<b>PBVL</b>					
Počet pacientov liečených v 3. línii (3L) ročne	20	20	20	20	20
Penetrácia trhu	80%	80%	80%	80%	80%
Počet pacientov zahajujúcich liečbu tis-cel v 3L	16	16	16	16	16
<b>PSVL</b>					
Počet žijúcich pacientov, ktorí sú už po začiatku liečby v 3L	51				
Penetrácia trhu – pacienti vhodní na podanie liečby tis-cel v 4+ L	8%	6%	6%	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu tis-cel v 4+ L	4	3	3	-	-
<b>SPOLU začínajúci liečbu tis-cel v 3+ L</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>16</b>

Zdroj: [1]

## 6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Za základný scenár DR považujeme predložený model dopadu na rozpočet s úpravou termínu zaradenia do ZKL na 01.07.2025. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	10	20	19	18	16
Náklady na Kymriah pri úhrade v ústavnej starostlivosti	2 777 565 €	5 416 252 €	5 277 374 €	4 860 739 €	4 444 104 €
Náklady na zdravotnú starostlivosť spojenú s liečbou liekom Kymriah	66 590 €	129 851 €	126 521 €	116 533 €	106 544 €
<b>Spolu hrubý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade DR (277 757 €/balenie)</b>	<b>2 844 155 €</b>	<b>5 546 102 €</b>	<b>5 403 895 €</b>	<b>4 977 271 €</b>	<b>4 550 648 €</b>
Náklady na nahrádzanú liečbu (CHT)	97 431 €	267 887 €	264 400 €	250 838 €	223 525 €
<b>Spolu čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade DR (277 757 €/balenie)</b>	<b>2 746 724 €</b>	<b>5 278 215 €</b>	<b>5 139 495 €</b>	<b>4 726 434 €</b>	<b>4 327 123 €</b>

rozšírenie IO v predmetnej indikácii v ZKL od 01.07.2025

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

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	20	19	19
Náklady na Kymriah pri úhrade v ústavnej starostlivosti (277 757 €/ balenie)	5 555 130 €	5 277 374 €	5 277 374 €
Náklady na zdravotnú starostlivosť spojenú s liečbou liekom Kymriah	133 180 €	126 521 €	126 521 €
<b>Spolu hrubý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade DR (277 757 €/ balenie)</b>	<b>5 688 310 €</b>	<b>5 403 895 €</b>	<b>5 403 895 €</b>
Náklady na nahrádzanú liečbu (CHT)	232 528 €	264 770 €	264 897 €
<b>Spolu čistý dopad na rozpočet pri požadovanej úhrade DR (277 757 €/ balenie)</b>	<b>5 455 782 €</b>	<b>5 139 124 €</b>	<b>5 138 997 €</b>

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

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

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

**Neakceptujeme** údaje vstupujúce do výpočtov pacientov vhodných na liečbu ako aj použité predpoklady. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** predpoklad DR o rozšírení IO lieku Kymriah v predmetnej indikácii v ZKL od 01.10.2025. Rozšírenie IO v predmetnej indikácii sme upravili na 01.07.2025.
- **Akceptujeme** použité údaje o prevalencii a ročnej incidencii na základe publikácie [86]. Na základe [86] akceptujeme počet pacientov liečených v 3. línii ročne (20).
- **Neakceptujeme** započítanie všetkých pacientov liečených v 3. línii každý rok do ramena PBVL. Máme za to, že dochádza k dvojitému započítaniu niektorých pacientov, nakoľko za jeden rok môžu byť v 3. línii pacienti liečení aj z predchádzajúcich období. Bližšie odvodenie populácie v nastavení NIHO uvádzame v podbodoch nižšie.
- **Neakceptujeme** nezapočítanie 4. línie pacientov v nastavení DR v ramene PBVL. Započítavame týchto pacientov na základe predpokladu penetrácie trhu 50 %. Tento predpoklad je založený na priemere hodnôt penetrácie na trh pre PBVL pacientov v 3. línii (80 %) a PSVL pacientov v 4+ línii (20 %). Bližšie odvodenie populácie v nastavení NIHO uvádzame v podbodoch nižšie.
- **Akceptujeme** počet pacientov, ktorí sú v súčasnosti v 3L liečby (51 pacientov), t. j. populáciu PSVL.
- **Akceptujeme** penetráciu 20 % u PSVL populácie vzhľadom na to, že nepredpokladáme vysoký počet pacientov, ktorým zlyhá liečba v 3L a bude vhodných na liečbu tis-cel v 4+L (napríklad, že budú v dobrom výkonnostnom stave).
- **Akceptujeme** zanedbateľný medziročný nárast počtu pacientov v nadchádzajúcich rokoch.
- **Akceptujeme s neistotou** penetráciu PBVL pacientov 80 %. Kapacita a dostupnosť CAR-T centier však predstavuje neistotu v tomto predpoklade. Aktuálne je na Slovensku jediné centrum akreditované pre CAR-T liečbu, tým pádom jeho kapacita, ako aj logistická dostupnosť, môže byť výrazne obmedzená.
- **Akceptujeme** predpoklad počtu aj penetrácie pacientov začínajúcich liečbu tis-cel v 4+L v ramene PSVL.
- Na základe Metodickéj príručky k FER MZ SR [87] sme pri analýze dopadu na rozpočet rozdelili pacientsku populáciu na nasledovne:
  - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL.
    - V prípade hodnotenej indikácie sú za PSVL považovaní pacienti, ktorí sú už po začiatku liečby v 3L podľa DR (51 pacientov).
  - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú

napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.).

- V prípade hodnotenej indikácie sú za PBVL považovaní pacienti novodiagnostikovaní na liečbu v 3L podľa DR. Avšak na rozdiel od DR odhadujeme, že každoročne nepribudne 20, ale len 10 novodiagnostikovaných pacientov na liečbu v 3L. Predpokladáme, že v odhade DR 20 pacientov liečených v 3L v danej indikácii ročne sú zohľadnení aj pacienti na CHT z predchádzajúceho roka, keďže maximálna doba zotrvania na CHT je 2 roky. Na základe toho odhadujeme, že v každom roku je práve polovica týchto pacientov vhodná na tis-cel, t. j. 10 pacientov. Tento odhad je však spojený s neistotou.
  - V prvom roku zároveň odhadujeme ďalších 10 pacientov novodiagnostikovaných na liečbu v 3L (spolu 20 pacientov). Predpokladáme, že medzi podaním žiadosti DR (10/2024) o rozšírenie aktuálne platného IO tis-cel a jeho rozšírením v ZKL (07/2025) pribudne 10 pacientov. Títo pacienti by boli štandardne zaradení do PSVL (t. j. 61 pacientov), avšak pripočítavame ich k pôvodným 10 pacientov PBVL v prvom roku kvôli jednoduchšej aplikácii penetrácie trhu 80 %.
  - Zároveň do PBVL zahŕňame aj pacientov, ktorým nebude podaná liečba tis-cel v 3L (20 % pacientov, keďže 80 % pacientom bude podaný tis-cel), ale v nasledujúcich rokoch sprogredujú a budú liečení tis-cel v 4L. V tejto skupine pacientov sme odhadli penetráciu 50 % (t. j. 50 % z 20 % pacientov ktorým nebol podaný tis-cel v 3L, bude podaný v 4L).
  - Výsledný počet PBVL podľa NIHO je 9 – 10 pacientov ročne. Odvodenie počtu pacientov uvádza Tabuľka 28.
- Odborník oslovený NIHO očakáva 10 – 15 pacientov ročne vhodných na liečbu tis-cel.

Tabuľka 28: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	Mesiace od kategorizácie				
	1-12	13-24	25-36	37-48	49-60
<b>PBVL</b>					
Počet pacientov novodiagnostikovaných na liečbu v 3L ročne	20*	10	10	10	10
Penetrácia trhu	80%	80%	80%	80%	80%
Počet pacientov liečených tis-cel v 3L ročne	16	8	8	8	8
Počet sprogredovaných pacientov liečených v 4L ročne	0	4	2	2	2
Penetrácia trhu	-	50%	50%	50%	50%
Pacienti liečení tis-cel v 4L ročne	0	2	1	1	1
<b>Počet pacientov zahajujúcich liečbu tis-cel v 3+L</b>	<b>16</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
<b>PSVL</b>					
Počet žijúcich pacientov, ktorí sú už po začiatku liečby v 3L	51				
Penetrácia trhu – pacienti vhodní na podanie liečby tis-cel v 4+ L	8%	6%	6%	0	0
<b>Počet pacientov začínajúcich liečbu tis-cel v 4+ L</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>SPOLU začínajúci liečbu tis-cel v 3+L</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>9</b>

\* 10 pacientov prvýkrát v 3. línii liečby tis-cel + 10 pacientov, ktorí pribudli oproti údaju o pacientoch v 3. línii v súčasnosti

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

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

Predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Kymriah v tretí rok vo výške 3,3 mil. € a čistý dopad vo výške 3,1 mil. €. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä z nejasnej miery budúcej penetrácie trhu a kapacít CAR-T centra. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 29, Tabuľka 30).

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	10	17	13	11	9
Náklady na Kymriah pri úhrade v ústavnej starostlivosti (265 131 €/ balenie)	2 661 917 €	4 393 224 €	3 330 048 €	2 791 832 €	2 386 181 €
Náklady na zdravotnú starostlivosť spojenú s liečbou liekom Kymriah	66 511 €	109 769 €	83 204 €	69 757 €	59 621 €
<b>Spolu hrubý dopad na rozpočet pri úhrade (265 131 €/ balenie) = požadovaná úhrada DR pri aktualizovanej DPH = nákladovo-efektívna úhrada</b>	<b>2 728 428 €</b>	<b>4 502 993 €</b>	<b>3 413 252 €</b>	<b>2 861 588 €</b>	<b>2 445 802 €</b>
Náklady na nahrádzanú liečbu (CHT)	97 821 €	240 676 €	177 743 €	154 131 €	125 964 €
<b>Spolu čistý dopad na rozpočet pri úhrade (265 131 €/ balenie) = požadovaná úhrada DR pri aktualizovanej DPH = nákladovo-efektívna úhrada</b>	<b>2 630 607 €</b>	<b>4 262 317 €</b>	<b>3 235 509 €</b>	<b>2 707 457 €</b>	<b>2 319 838 €</b>

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

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	20	13	12
Náklady na Kymriah pri úhrade v ústavnej starostlivosti (265 131 €/ balenie)	5 323 835 €	3 462 614 €	3 197 482 €
Náklady na zdravotnú starostlivosť spojenú s liečbou liekom Kymriah	133 021 €	86 517 €	79 892 €
<b>Spolu hrubý dopad na rozpočet pri úhrade (265 131 €/ balenie) = požadovaná úhrada DR pri aktualizovanej DPH = nákladovo-efektívna úhrada</b>	<b>5 456 856 €</b>	<b>3 549 130 €</b>	<b>3 277 375 €</b>
Náklady na nahrádzanú liečbu (CHT)	233 459 €	196 136 €	170 999 €
<b>Spolu čistý dopad na rozpočet pri úhrade (265 131 €/ balenie) = požadovaná úhrada DR pri aktualizovanej DPH = nákladovo-efektívna úhrada</b>	<b>5 223 397 €</b>	<b>3 352 994 €</b>	<b>3 106 375 €</b>

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
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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 ujmách 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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### 7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta poukazujú na prínos v OS a PFS tis-cel oproti CHT, čo má dopad na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného na jeho spoločenský okruh. Porovnanie účinnosti je spojené s neistotou, nakoľko vychádza z ITC. Prínos tis-cel voči CHT v bezpečnosti a kvalite života nebol preukázaný. Za špecifické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie považujeme nízky počet pacientov (orphan ochorenie).

OZ Lyl uvádza, že po podaní liečby pacient pociťuje vedľajšie účinky lieku, čo komplikuje starostlivosť oňho zo strany príbuzných. Napriek tomu sa pacient v krátkom čase stáva sebestačným a už nevyžaduje žiadnu pomoc. Postupne sa vracia k bežným aktivitám, záľubám a športu.

Odborník zdôraznil vysoký prínos aj u pacientov s nepriaznivými rizikovými faktormi, akými sú napríklad skorý relaps a refrakterita, ako aj výhodu jednorazovej liečby.

### 7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník by uvítal implementáciu liečiva, naopak, problém vidí v neimplementovaní liečiva, kvôli ktorej by sa klinická prax na Slovensku vzdialila od štandardu starostlivosti v zahraničí. Časť pacientov by zvolila liečbu v zahraničí. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Kymriah na vzťah lekára a pacienta.

### 7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

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

## 7.2. Organizačné aspekty

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

V súčasnosti je štandardom liečby chemoterapia, imunoterapia alebo vysokodávkovaná chemoterapia s alloSCT. Klinický odborník potvrdil, že národné štandardné postupy sa riadia odporúčaniami LySK. Chemoterapia je založená na cyklickom podávaní liečby v rámci ambulantnej starostlivosti, hoci pri niektorých režimoch (R-DHAP, R-ICE a iné) je nutná hospitalizácia. Zároveň môže byť vyžadovaná hospitalizácia pacienta z dôvodu nežiaducich účinkov alebo komplikácií. Odborník uviedol, že tis-cel je podávaný v i.v. forme zdravotníckym pracovníkom (hematológ, onkológ) v špecializovanom akreditovanom centre, pričom je potrebná hospitalizácia pacienta.

Tis-cel je podávaný v i.v. forme zdravotníckym pracovníkom v špecializovanom akreditovanom centre (na Slovensku NOÚ). DR predpokladá výlučne podanie v rámci hospitalizácie pacienta. Aktuálne je na podávanie bunkovej liečby akreditované práve 1 onkohematologické centrum v NOÚ Bratislava. Indikovať CAR-T bunkovú liečbu môžu lekári z centier, kde sa lymfómy liečia (napr. transplantačné centrá), posúdenie indikácie by však malo prebiehať cestou indikačnej komisie pre CAR-T liečbu v klinike onkohematológie NOÚ Bratislava. Príprava aj samotná liečba sa spája s nákladmi na cestu aj ubytovanie pre pacientov a sprevádzajúce osoby. Pre zaručenie rovného prístupu k včasnej liečbe CAR T terapiou všetkým indikovaným pacientom môže vystať potreba logistickej a finančnej podpory pre pacientov zo vzdialenejších regiónov či sociálne znevýhodnených skupín. Okrem toho sa môžu z dôvodu vyššieho počtu indikovaných pacientov na liečbu tis-cel, ako je aktuálne kapacitne možné poskytnúť, objaviť otázky týkajúce sa distributívnej a procedurálnej spravodlivosti. Preto je dôležité zaručiť transparentné a verejne obhájiteľné kritériá prioritizácie pacientov [88].

Pred podaním liečby pacient podstupuje leukaferézu za účelom výroby lieku. Počas výroby lieku môže byť pacientovi podaná premostovacia terapia (najčastejšie chemoterapia) [89] na stabilizáciu ochorenia. Krátko pred podaním tis-cel môže byť u časti pacientov podaná lymfodeplečná liečba (kombinácia fluradabínu a cyklofosfamidu) ako príprava pred infúziou tis-cel. Po podaní liečby je potrebné dôsledné monitorovanie pacienta z dôvodu možných závažných nežiaducich účinkov a komplikácií. Pre podanie liečby a následné sledovanie pacienta je odporúčaná hospitalizácia pacienta (aspoň prvých 14 dní podľa EBMT, 10 dní podľa SPC) [20, 24]. Pred podaním liečby musí byť dostupný na pracovisku tocilizumab z dôvodu liečby CRS. Liečba tis-cel vyžaduje osobitné zaškolenie zdravotníckeho personálu [20]. Výhodou je jednorazové podanie liečby (odhliadnuc od prípravnej fázy), pacient nemusí následne dochádzať pravidelne do nemocnice kvôli podaniu liečby ako pri chemoterapii.

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

Liek môže predpísať hematológ alebo onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Výber vhodného pacienta na liečbu je pri CAR-T terapii veľmi dôležitý, kritériá pre selekciu vhodných pacientov na liečbu CAR-T bunkami boli publikované v roku 2021 v odporúčaní EBMT, JACIE a EHA. Odporúča sa zhodnotenie vhodnosti pacienta na liečbu multidisciplinárnym tímom (hematológovia, onkológovia, experti na bunkovú terapiu) v špecializovanom centre. Potrebné je dôsledne zväžiť pacientovu anamnézu, stav ochorenia/zdravotný stav a výkonnostné skóre s ohľadom na toleranciu liečby [24].

Klinický odborník potvrdil, že by nové liečivo malo byť predpisované v certifikovaných CAR-T centrách po splnení schválených kritérií, napríklad po schválení komisiou pre bunkovú terapiu príslušného centra.

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

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

OZ LyL uviedlo, že pacienti majú povedomie o hodnotenom liečive. Pacienti očakávajú od hodnoteného liečiva záchranu života a navrátenie životného komfortu, možnosť byť samostatní a nevyžadovať opateru a pomoc.

#### **7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Podľa zapojenej pacientskej organizácie existuje skupina pacientov, ktorí nemajú dobrý prístup k liečbe a liečebným postupom, nakoľko je pacient vystavený rozhodnutiu zdravotných poisťovní, ktoré schvaľujú, prípadne zamietajú financovanie lieku a liečby pre pacienta, ktorý je na túto liečbu indikovaný hematológom.

Odborník potvrdil existenciu pacientov, ktorí nemajú v súčasnosti prístup k dostupnej liečbe, nakoľko v SR nie je kategorizovaný režim rituximab + lenalidomid, a to aj napriek dlhoročnej „on-label“ indikácii EMA. Zároveň vyjadril nutnosť certifikácie nových centier pre CAR-T terapiu, nakoľko aktuálne existuje práve 1 centrum.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu Kymriah na prácu. Predpokladá sa dočasné zhoršenie kvality života vzhľadom na výskyt AE. Očakáva sa dlhodobý pozitívny vplyv v porovnaní s CHT na základe prínosu v odpovedi na liečbu.

OZ LyL uviedlo, že zatiaľ nie je známy vplyv Kymriah v predmetnej indikácii na schopnosť pacienta pracovať, nakoľko sú pacienti buď krátko po liečbe, alebo sú na starobnom/invalidnom dôchodku. Po podaní liečby pacient trpí vedľajšími účinkami lieku, a tak je aj pre príbuzných náročnejšia opatera, avšak podľa prieskumu OZ LyL sa pacient v krátkom čase stáva sebestačným bez akejkoľvek potreby opateru a vracia sa ku svojim bežným činnostiam.

V hodnotení č. 21 B (Kymriah) [21] pacientska organizácia uviedla, že pacienti po absolvovaní CAR-T terapie môžu robiť fyzicky nenáročnú prácu a zachovať si samostatnosť a aktívny prístup k životu.

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

Liečba tis-cel je spojená so závažnými rizikami, s ktorými má byť pacient oboznámený pred začiatkom liečby. Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky a komplikácie spojené s liečbou liekom Kymriah je potrebné, aby pacient dostatočne porozumel liečbe a príprave na liečbu, potrebe následného sledovania a hospitalizácie, nutnosti sa zdržiavať v blízkosti centra, kde bola liečba podaná, informovania ošetrojúceho lekára v prípade výskytu nežiaducich účinkov po prepustení z nemocnice a pod [21].

Pacienti by podľa OZ LyL mali dostať kompletné a konkrétne informácie k liečivu od ošetrojúceho hematológom. V rámci OZ LyL poradenstvo pacientom poskytovala lekárka v medicínskej poradni a ďalšie informácie si dohľadávali na internete a od pacientov, ktorí túto liečbu už absolvovali.

#### **7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Tis-cel sa v predmetnej indikácii podáva dospelým pacientom. S použitím tis-cel u pacientov s aktívnym lymfómom CNS sú len obmedzené skúsenosti, pomer rizika a prínosu tis-cel u tejto populácie nebol stanovený. Pacienti s aktívnou poruchou CNS alebo nedostatočnou funkciou obličiek, pečene, pľúc alebo srdca v anamnéze boli vylúčení zo štúdií. Títo pacienti sú pravdepodobne citlivejší na následky nežiaducich reakcií a vyžadujú zvláštnu pozornosť. Veľká nádorová masa pred infúziou tis-cel bola identifikovaná ako rizikový faktor pre vznik závažného syndrómu

uvoľňovania cytokínov u dospelých pacientov s FL.

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

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (hlavne pľúcne reakcie, srdcové reakcie alebo hypotenzia) na predchádzajúce chemoterapie.
- Aktívna nezládnutá infekcia.
- Aktívna reakcia štepu proti hostiteľovi.
- Rýchla progresia lymfómu po lymfodeplečnej chemoterapii.

Tis-cel sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Nie je známe, či môže tis-cel prechádzať cez placentu a spôsobiť fetálnu toxicitu, štúdie za týmto účelom neboli vykonané. Tehotenstvo po liečbe tis-cel sa má prediskutovať s ošetrojúcim lekárom. Gravidné ženy, ktoré dostali tis-cel, môžu mať hypogamaglobulinémiu. Nie je známe, či sa bunky tis-cel vylučujú do materského mlieka, dojčiace ženy je potrebné poučiť o riziku pre dieťa. Po podaní tis-cel je dojčenie potrebné prediskutovať s ošetrojúcim lekárom [20].

OZ LyL uviedlo, že pacienti zaznamenali rôzne AE, v ktorých vnímali najväčšie riziko liečby.

#### **7.4. Právne aspekty**

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

### **Autori**

Ing. Jana Juráková, PhD.  
Mgr. Zuzana Katona, PhD.  
Lucia Grajcarová, M.Sc.  
MUDr. Matej Palenčár  
Mgr. Ivan Piovarčí, PhD.

Rola autorov: JJ je prvou autorkou hodnotenia; ZK viedla a MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG viedla a IP supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

### **Podpora**

Klinický odborník: doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECMM

Pacientska organizácia: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: Ladislav Lekár

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Juráková J., Katona Z., Grajcarová L., Palenčár M., Piovarčí I.: Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L141; 2025; 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 s 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 s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

## 8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Kymriah a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35532 – typ ZM. Dostupné v 11/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35532>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [2] Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii. Kapitola 15: Maligní lymfomy (verze 01-2023); dostupné v 12/2024 z: [https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/12/15-Maligni\\_lymfomy-verze-01-2023.pdf](https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/12/15-Maligni_lymfomy-verze-01-2023.pdf)
- [3] ESMO: Folikulový Lymfóm: Príručka pre Pacientov. Informácie založené na ESMO odporúčaní z klinickej praxe – v.2014.1. Dostupné v 12/2024 z: <https://www.esmo.org/content/download/303251/6033077/1/SK-Folikulovy-Lymfom-Prirucka-pre-Pacientov.pdf>
- [4] Kafková, A: Folikulový lymfóm; Via pract., 2008, roč. 5 (12): 514–518. Dostupné v 12/2024 z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/6cbbda302d06b01ab21c32940d4a2596.pdf>
- [5] Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2021, Volume 32, Issue 3, 298 – 308
- [6] Folikulový lymfóm. Dostupné v 12/2024 z: <https://lymfom.sk/lymfom/podtypy-lymfom/folikulovy-lymfom/>
- [7] UpToDate: Patient education: Follicular lymphoma in adults (Beyond the Basics). Dostupné v 02/2025 z: <https://www.uptodate.com/contents/follicular-lymphoma-in-adults-beyond-the-basics/print>
- [8] MKCH 10 (10. Revízia); Kapitola II. Nádory. Dostupné v 11/2024 z <https://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/MKCH-10-Revizia.aspx>
- [9] Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., Vardiman, J., Lister, T. A., & Bloomfield, C. D. (1999). The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. In *Annals of Oncology* (Vol. 10, Issue 12, pp. 1419–1432). Elsevier BV. Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.1023/a:1008375931236>
- [10] Philip Berardi: Follicular lymphoma. Dostupné v 01/2025 z: <https://www.mypathologyreport.ca/diagnosis-library/follicular-lymphoma/>
- [11] Solal-Celigny, P. (2004). Follicular Lymphoma International Prognostic Index. In *Blood* (Vol. 104, Issue 5, pp. 1258–1265). American Society of Hematology. Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>
- [12] Federico, M., Bellei, M., Marcheselli, L., Luminari, S., Lopez-Guillermo, A., Vitolo, U., Pro, B., Pileri, S., Pulsoni, A., Soubeyran, P., Cortelazzo, S., Martinelli, G., Martelli, M., Rigacci, L., Arcaini, L., Di Raimondo, F., Merli, F., Sabattini, E., McLaughlin, P., & Solal-Céligny, P. (2009). Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 27, Issue 27, pp. 4555–4562). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.3991>
- [13] Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 32, Issue 27, pp. 3059–3067). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.8800>
- [14] Brice, P., Bastion, Y., Lepage, E., Brousse, N., Haioun, C., Moreau, P., Straetmans, N., Tilly, H., Tabah, I., & Solal-Céligny, P. (1997). Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 15, Issue 3, pp. 1110–1117). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.3.1110>
- [15] Bachy, E., Maurer, M. J., Habermann, T. M., Gelas-Dore, B., Maucort-Boulch, D., Estell, J. A., Van den Neste, E., Bouabdallah, R., Gyan, E., Feldman, A. L., Bargay, J., Delmer, A., Slager, S. L., Gomes da Silva, M., Fitoussi, O., Belada, D., Maisonneuve, H., Intragumtornchai, T., Ansell, S. M., ... Salles, G. (2018). A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. In *Blood* (Vol. 132, Issue 1, pp. 49–58). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-816405>
- [16] Stratégia liečby malígnych lymfómov Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov Tretie, doplnené a prepracované vydanie, marec 2018 Lymfómová skupina Slovenska. Dostupné v 12/2024 z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f790d5aa5b126748fd695d4ac64ad7f3.pdf>
- [17] ONDRÁŠIK, Ivan et al., 2024. Laboratórna diagnostika a liečba folikulového lymfómu. In: *Zdravotnícke štúdie*. Online. Ružomberok: VERBUM – vydavateľstvo Katolíckej univerzity v Ružomberku, roč. XVI, č. 1, s. 13-18. ISSN 1337-723X. Dostupné v 12/2024 z: <https://doi.org/10.54937/zs.2024.16.1.13-18>

- [18] Kováčová M., Hubáček Mrózová L., a kol. Folikulový Lymfóm: Epidemiológia a vybrané aspekty manažmentu liečby dospelých pacientov s folikulovým lymfómom (FL) v podmienkach klinickej praxi na Slovensku. Dostupné prostredníctvom neverejnej zóny portálu kategorizácie MZ SR.
- [19] EMA, Kymriah, dostupné v 11/2024 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
- [20] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Kymriah, dostupné v 11/2024 : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_sk.pdf)
- [21] 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 líniah systémovej liečby. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 21B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [22] Vranovský A., Kolenová A., Súčasné indikácie CAR T-bunkovej liečby, Onkológia (Bratisl.), 2021;16(1):55-61
- [23] Vranovský A., CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov?, Onkológia (Bratisl.) 2020;15(3):190-194
- [24] Hayden J.P., et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) . Annals of Oncology, 2022, ISSN: 0923-7534, Vol: 33, Issue: 3, Page: 259-275
- [25] EMA, RoActemra, dostupné v 12/2024 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
- [26] Červený kríž – slovník darcu krvi. Dostupné v 12/2024 z <https://redcross.sk/daruj-krv/slovník-darcu-krvi/>
- [27] NCI, Dictionary of Cancer Terms, CAR-T cell therapy, dostupné 12/2024 z odkazu: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>
- [28] NICE, Tisagenlecleucel for treating follicular lymphoma after 2 or more therapies (terminated appraisal), 2022, dostupné v 12/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta842>
- [29] Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (terminated appraisal). Dostupné v 12/2024 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta933>
- [30] SÚKL, Kymriah, Cený a úhrady, dostupné v 01/2025 z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/leciva/0223074](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0223074)
- [31] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2024 – 31.12.2024, dostupné v 12/2024 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202412>
- [32] ŠÚKL; SPC Bendamustine Glenmark; dostupné 12/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00819468.pdf>
- [33] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov od 1.6.2024 do 30.11.2024 (NOÚ BA); 2024; dostupné v 11/2024 z [https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku\\_kl/ziaad\\_lieky/skup-povolenia-22-Antolska.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/ziaad_lieky/skup-povolenia-22-Antolska.pdf)
- [34] NHS; Chemotherapy Protocol – LYMPHOMA, Bendamustine-Rituximab (BR); 2018; dostupné v 12/2024 z <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/Bendamustine-Rituximab.pdf>
- [35] EMA, SPC Ruxience, dostupné v 12/2024 z: [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ruxience-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/ruxience-epar-product-information_sk.pdf)
- [36] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov – Riximyo, Ruxience B-NHL.pdf od 1.7.2024 do 31.12.2024 (NOÚ BA); 2024; dostupné v 12/2024 z [https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku\\_kl/ziaad\\_lieky/Riximyo\\_Ruxience\\_B-NHL2.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/ziaad_lieky/Riximyo_Ruxience_B-NHL2.pdf)
- [37] Dexamethason (účinná látka). Dostupné v 12/2024 z: <https://www.linkos.cz/slovnícek/dexametazon-ucinna-latka/>
- [38] ŠÚKL, SPC Dexametazón Krka. Dostupné v 12/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00725957.pdf>
- [39] Cytarabin; cytosinarabinosid (účinná látka). Dostupné v 12/2024 z: <https://www.linkos.cz/slovnícek/cytarabin-cytosinarabinosid-ucinna-latka/>
- [40] ŠÚKL, SPC Cytarabine Accord. Dostupné v 12/2024 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00668454.pdf>
- [41] CISPLATIN EBEWE, ADC Dostupné v 12/2024 z: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html>
- [42] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; Zoznam zverejnený 02.12.2024. Dostupné v 12/2024 z <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [43] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné v 12/2024 z <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>

- [44] Union poisťovňa; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov – Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 1.12.2024. Dostupné v12/2024 z [https://www.union.sk/wp-content/uploads/2024/10/Neregistrovane\\_Lieky\\_hradene\\_nad\\_ramec\\_kategorizacie\\_01-12-2024.pdf](https://www.union.sk/wp-content/uploads/2024/10/Neregistrovane_Lieky_hradene_nad_ramec_kategorizacie_01-12-2024.pdf)
- [45] ŠÚKL; SPC Holoxan; dostupné v 12/2024 z [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=0392B](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=0392B)
- [46] NHS; Chemotherapy Protocol – LYMPHOMA, CARBOPLATIN-ETOPOSIDE-IFOSFAMIDE-RITUXIMAB (RICE); 2023; dostupné v 12/2024 z <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/AmB-Carboplatin-Etoposide-Ifosfamide-Rituximab-RICE-Ver1.1.pdf>
- [47] Karboplatina (účinná látka), dostupné v 12/2024 z <https://www.linkos.cz/slovnicek/karboplatina-ucinna-latka/>
- [48] ŠÚKL; SPC Carboplatin Accord; dostupné 12/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00844217.pdf>
- [49] Etoposid (účinná látka) dostupné v 12/2024 z <https://www.linkos.cz/slovnicek/etopozid-vp-16-ucinna-latka/>
- [50] ŠÚKL; SPC Etoposid Accord; dostupné v 12/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00831080.pdf>
- [51] Cyklofosamid; dostupné 12/2024 z: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/endoxan-1000-mg-prasok-na-injekcny-roztok-448911.html>
- [52] Vranková K., Schoeller M., Kráľovič N., Kráľovičová K., Juračka M., Tomek F., Kozák D.: Liečivo axikabtagén ciloleucel (Yescarta) na liečbu dospelých pacientov s refraktérnym alebo recidivujúcim ( $\leq 12$  mes.) difúznym veľkobunkovým B lymfómom alebo vysokomaligným B lymfómom po chemoimunoterapii prvej línie. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 68; 2024; Bratislava: NIHO.
- [53] ŠÚKL, SPC Doxorubicin medac <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00835788.pdf>
- [54] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov – Vinlon. Dostupné v 12/2024 z: [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku\\_kl/ziaad\\_lieky/Vinlon.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/ziaad_lieky/Vinlon.pdf)
- [55] ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ELARA). Dostupné v 01/2025 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03568461>
- [56] Fowler, N. H., Dickinson, M., Ghosh, M., Chen, A. I., Andreadis, C., Tiwari, R., Masood, A., Ramos, R., Jousseau, E., Thieblemont, C., Dreyling, M., & Schuster, S. J. (2023). Assessment of Healthcare Resource Utilization and Hospitalization Costs in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma Undergoing CAR-T Cell Therapy With Tisagenlecleucel: Results From the ELARA Study. In Transplantation and Cellular Therapy (Vol. 29, Issue 1, p. 60.e1-60.e4). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.tjct.2022.09.022>
- [57] Fowler, N. H., Dickinson, M., Dreyling, M., Martinez-Lopez, J., Kolstad, A., Butler, J., Ghosh, M., Popplewell, L., Chavez, J. C., Bachy, E., Kato, K., Harigae, H., Kersten, M. J., Andreadis, C., Riedell, P. A., Ho, P. J., Pérez-Simón, J. A., Chen, A. I., Nastoupil, L. J., ... Thieblemont, C. (2021). Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. In Nature Medicine (Vol. 28, Issue 2, pp. 325–332). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0>
- [58] Study report: Indirect Comparison of Study E2202 (data cut-off: March 2023) versus ReCORD Chemotherapy-treated Patients in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. Dostupné v rámci verejnej časti kategorizačného portálu hodnotenia <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35532>
- [59] Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. In Journal of Clinical Oncology (Vol. 32, Issue 27, pp. 3059–3067). American Society of Clinical Oncology (ASCO). <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.8800>
- [60] 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.
- [61] Maziarz T. R. et al., Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Blood Advances (2020), vol. 4, Issue 4, dostupné 12/2022 z odkazu: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/4/629/452514/Patient-reported-long-term-quality-of-life-after>
- [62] Protokol štúdie JULIET, dostupné 12/2022 z odkazu: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1804980/suppl\\_file/nejmoa1804980\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1804980/suppl_file/nejmoa1804980_protocol.pdf)
- [63] Salles, G., Schuster, S. J., Fischer, L., Kuruvilla, J., Patten, P. E. M., von Tresckow, B., Smith, S., Jiménez-Ubieto, A., Davis, K. L., Nagar, S., Zhang, J., Bollu, V., Jousseau, E., Ramos, R., Wang, Y., & Link, B. K. (2022). A Retrospective Cohort Study of Treatment



Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). In HemaSphere (Vol. 6, Issue 7, p. e745). Wiley. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000745>

[64] Clinical Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel: Phase 2 Elara 3-Year Follow-up Schuster, Stephen J. et al. Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Volume 30, Issue 2, S38 - S39

[65] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), v4.03. 2010 Dostupné 07.08.2024 z [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

[66] Clinical Study Report; 36 month follow-up analysis. A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma. . Dostupné v rámci verejnej časti kategorizačného portálu hodnotenia <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35532>

[67] CADTH Reimbursement Recommendation: Tisagenlecleucel (Kymriah). Dostupné v 01/2025 z: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306%20Kymriah%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf>

[68] CADTH Reimbursement Review: Tisagenlecleucel (Kymriah). Dostupné v 01/2025 z: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306-Kymriah\\_combined.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306-Kymriah_combined.pdf)

[69] ClinicalTrials.gov. A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma (LEDA). Dostupné v 01/2025 z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05888493>

[70] Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. 2013. School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK

[71] van Oers, M. H. J., Klasa, R., Marcus, R. E., Wolf, M., Kimby, E., Gascoyne, R. D., Jack, A., van't Veer, M., Vranovsky, A., Holte, H., van Glabbeke, M., Teodorovic, I., Rozewicz, C., & Hagenbeek, A. (2006). Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. In Blood (Vol. 108, Issue 10, pp. 3295–3301). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-021113>

[72] Sehn, L. H., Chua, N., Mayer, J., Dueck, G., Trněný, M., Bouabdallah, K., Fowler, N., Delwail, V., Press, O., Salles, G., Gribben, J., Lennard, A., Lugtenburg, P. J., Dimier, N., Wassner-Fritsch, E., Fingerle-Rowson, G., & Cheson, B. D. (2016). Obinituzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. In The Lancet Oncology (Vol. 17, Issue 8, pp. 1081–1093). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30097-3)

[73] Zinzani, P. L., Chen, R., Armand, P., Johnson, N. A., Brice, P., Radford, J., Ribrag, V., Molin, D., Vassilakopoulos, T. P., Tomita, A., von Tresckow, B., Shipp, M. A., Lin, J., Nahar, A., Balakumaran, A., & Moskowitz, C. H. (2020). Pembrolizumab monotherapy in patients with primary refractory classical hodgkin lymphoma who relapsed after salvage autologous stem cell transplantation and/or brentuximab vedotin therapy: KEYNOTE-087 subgroup analysis. In Leukemia & Lymphoma (Vol. 61, Issue 4, pp. 950–954). Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1702178>

[74] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.

[75] Brugger, W., & Ghielmini, M. (2013). Bendamustine in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: A Practice Guide for Patient Management. In The Oncologist (Vol. 18, Issue 8, pp. 954–964). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0079>

[76] NICE guideline NG52: Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. Appendices A-F. 2016. Dostupné v 02/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/evidence/appendices-af-pdf-2551524590>

[77] NHS Chemotherapy Protocol LYMPHOMA CYCLOPHOSPHAMIDE-DOXORUBICIN-PREDNISOLONE-RITUXIMAB-VINCRIStINE. Dostupné v 02/2025 z: <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/RCHOP21-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Prednisolone-Rituximab-Vincristine-21-Ver-1.2.pdf>

[78] NHS: (R) DHAP - Cisplatin, Cytarabine and Dexamethasone +/- Rituximab. Dostupné v 02/2025 z: <https://www.england.nhs.uk/south/wp-content/uploads/sites/6/2018/11/RDHAP.pdf>

[79] DRG, Základné sadzby pre rok 2024. Dostupné v 02/2025 z: [https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne\\_sadzby\\_2024?id=338](https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2024?id=338)

- [80] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2025 – 28.2.2025, dostupné v 02/2025 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202502>
- [81] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; Zoznam platný od 01.02.2025. Dostupné v 02/2025 z <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [82] MZ SR, Zoznam liekov s úradne určenou cenou 1.2.2025 - 28.2.2025. Dostupné v 02/2025 z <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202502-lieky>
- [83] Juracka M., Seliga L., Palencar M., Kozak D.; Liečivo tisagenlecleucel (Kymriah) na liečbu pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov vrátane, s B-bunkovou akútnou lymfoblastovou leukémiou (B-ALL), ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii, alebo v druhom alebo neskoršom relapse. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 21A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [84] Batlevi, C. L., Sha, F., Alperovich, A., Ni, A., Smith, K., Ying, Z., Soumerai, J. D., Caron, P. C., Falchi, L., Hamilton, A., Hamlin, P. A., Horwitz, S. M., Joffe, E., Kumar, A., Matasar, M. J., Moskowitz, A. J., Moskowitz, C. H., Noy, A., Owens, C., ... Younes, A. (2020). Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. In *Blood Cancer Journal* (Vol. 10, Issue 7). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>
- [85] MZ SR, Databáza jednotkových nákladov. Dostupné v 03/2025 z <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [86] Ladická M., Chudej J. Výskyt folikulového lymfómu na Slovensku v roku 2024. Dostupné v 02/2025 z: <http://www.hematology.sk/docs/Vyskyt%20FL%20v%20SR%202024.pdf>
- [87] Metodická príručka MZ SR o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku: Dostupné v 01/2025 z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [88] Bacik A., Szivakova D., Juracka M., Seliga L., Kozak D., Palencar M.: Liečivo brexukabtagén autoleucel (Tecartus) na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 40B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [89] Roddie, C., Neill, L., Osborne, W., Iyengar, S., Tholouli, E., Irvine, D., Chaganti, S., Besley, C., Bloor, A., Jones, C., Uttenthal, B., Johnson, R., Sanderson, R., Cheok, K., Marzolini, M., Townsend, W., O'Reilly, M., Kirkwood, A. A., & Kuhn, A. (2023). Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. In *Blood Advances* (Vol. 7, Issue 12, pp. 2872–2883). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009019>

## **9. Apendix**

### **9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov**

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

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

### Vstup klinického odborníka

Liečivo tisagenlecleucel na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	Luboš Drgoňa
<b>Názov organizácie</b>	Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ Lymfómová skupina Slovenska (LySK)
<b>Pracovná pozícia</b>	Prednosta kliniky Predseda správnej rady LySK
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
<b>Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)</b>	[REDACTED]
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. ORR, CR, DOR, PFS, OS, QoL
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	2. Vysoká miera ORR/CR, medián PFS presahujúci výsledky SoC, ideálne aj presah na OS (predĺženie OS)
3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos	3. Áno

<p>v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	
<p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 10-15</li> <li>2. Pacienti refraktérni na štandardnú liečbu (chemoimunoterapiu), pacienti s relapsom do 2 rokov od ukončenia predchádzajúcej liečby (POD24)</li> </ol>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nie je používané off label v našej praxi</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsiou/histologizáciou patologickej lymfatickej uzliny alebo iného tkaniva; zobrazovacími metódami, vyšetrením kostnej drene a klinickým vyšetrením</li> <li>2. Rôzne schémy chemoimunoterapie (BR, R-CHOP, R-DHAP, R-ICE...niekedy je nahrádzaný rituximab inou anti-CD20 monoklonovou protilátkou /obinutuzumab/), imunoterapie („chemo-free“) R2 (rituxamab + lenalidomid), vysokodávkovaná chemoterapia s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek</li> <li>3. Áno, odporúčania LySK (2024, Onkológia, supl 4)</li> <li>4. Je to predmetom skúmania vzhľadom na nedostatok údajov efektu rôznych následných liečob po CAR T, predpokladá sa najčastejšie použitie bišpecifických protilátok (napr. mosunetuzumab), skúma sa lonkastuximab + rituximab....</li> </ol>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Zvyčajne hematológ/onkológ v centre, CAR T – liečba len v certifikovanom centre, hospitalizácia pri CAR T - terapii nutná, ako aj pri niektorých komparátoroch (R-DHAP, R- ICE, transplantácia)</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>V SR nie je kategorizovaný režim R2 (rituximab + <u>lenalidomid</u>) napriek dlhoročnej „on-label“ indikácii EMA</p>
<p><b>F0007</b></p> <p>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.</p>	<p>Nevidím problém pri implementácii, vidím problém pri stiahnutí alebo neúspechu podania (vzdialenie sa od SoC v EU, tlak na liečbu v zahraničí)</p>

<p>používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p><b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematológ, klinický onkológ pracujúci v certifikovanom CAR T – centre, pri splnení dohodnutých / schválených kritérií (napr. schválenie komisiou pre bunkovú terapiu príslušného centra)</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutnosť certifikácie nových centier pre CAR T- terapiu (aktuálne 1 centrum)</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<p><b>Hlavná správa</b></p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysoká miera účinnosti aj u pacientov s nepriaznivými biologickými rizikovými faktormi ( včasný relaps, refrakterita)</li> <li>• Manažovateľná, hoci špecifická toxicita</li> <li>• Jednorazová liečba</li> <li>• Dlhodobé liečebné odpovede (predĺženie PFS)</li> <li>•</li> </ul>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	Ladislav Lekár
Názov organizácie	OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	Predseda a koordinátor patientskej podpory
Krátky opis organizácie	<p>OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko je patientska organizácia, ktorá združuje pacientov s lymfómami, alebo leukémiami a tiež ich príbuzných. Zameriava sa na kompletný patientsky servis mimo onkologickej liečby v snahe čo najviac pomôcť pacientom a príbuzným, hlavne na rôzne poradne typu : medicínska poradňa, pacienti radia spolupacientom, nutričná poradňa, sociálne a pracovno-právne poradenstvo, nutričná poradňa</p> <p>Vytvára a spravuje komunitu pac. a príbuzných v rámci celej SR, organizuje regionálne pac. stretnutia, edukačné a rekondičné pobyty. Tvorí a vydáva odborné brožúry, poriada odborné webináre, podcasty atď. Šíri osvetu o rakovine krvi. Bojuje za práva pacienta.</p>
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Informácie boli získané s pacientami osobným pohovorom.
<b>Život s ochorením</b>	
<b>A0005, A0004, H0200</b> Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval	Život pacientov sa výrazne zmenil, keď im do života vstúpila rakovina krvi. Výpadok z ich bežného pracovného prostredia a tiež voľnočasových aktivít a čo je najdôležitejšie, začal sa boj o život. Následne sa samozrejme menia hodnoty pacientov, pohľady na život ako taký,

<p>vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>stretávajú sa s telesným aj psychickým utrpením, ktoré im spôsobuje choroba a boj o existenciu.</p> <p>Samozrejme vyhľadanie odbornej pomoci je nevyhnutné a bol to v prvom rade obvodný lekár, ktorý manažoval cestu pacienta k ďalším odborníkom na zistenie príčiny zdrav. problémov a komplikácií.</p> <p>Nasledovali : ORL , Plúcny, ortopéd, neurológ, hematológ, hematoonkológ a v súbehu často aj psychológ a psychiater</p>
<p><b>H0002</b>          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?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Pomoc pacientom zabezpečujú príbuzní, vystavený nadmernému stresu, strachu a obavám o zdravie a život svojho najbližšieho. Sprevádzajú pacientov na ich ceste do zdrav. zariadení, úrady atd. Pomáhajú resp. preberajú náročné úlohy v domácnosti a chode života, vo vzťahoch.</p> <p>Najčastejšími pomocníkmi a oporou pacientov sú manžel, partner a rodičia, ktorí nemuseli robiť ústupky vo forme odchodu zo svojho zamestnania atd. U niektorých sa však z nadmerného stresu a záťaže vyskytli zdravotné problémy vo forme zhoršenia kardiovask. ochorení, hypertenzie atd.</p> <p>Vzájomné vzťahy však boli upevnené a zacielené na podstatné veci v živote aj v snahe o záchranu života a zdravia pacienta. V jednom prípade žiaľ počas ochorenia manžel od chorej manželky s deťmi odišiel. Príbuzný ,ktorý pomáhajú svojim blízkym v chorobe sú tiež ďalej vystavený aj indispozíciám pacienta na telesnej aj duševnej úrovni. Často musia znášať a zaujímať postoj k náladám a psych. výkyvom pacienta , ktoré sú spôsobené jednak ťažkou situáciou a tiež potom priamo liekmi/ chemoterapia, rádioterapia, atd./, ktorých vedľajšie účinky zahŕňajú aj tieto problémy.</p>
<p><b>Diagnostika a cesta pacienta</b></p>	
<p><b>A0024</b>          Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Pacienti na ceste k diagnóze absolvovali: Krvné odbery a testy, CT, MR, USG, RTG, extirpáciu resp. biopsiu nálezov, trepanobiopsiu, PET CT.....</p> <p>Od prvých príznakov po stanovenie diagnózy mali pacienti skúmaní v tomto dokumente rôzne dlhú dobu. Išlo o dobu od 2 týždňov po 4 mesiace.</p>



<p><b>A0025</b> Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontroly prebiehajú u hematoolkologa v závislosti na stave v odstupoch 1-3 mesiace .Ďalej sú to špecialisti v obore neurológie, psychiatrie, psychológie, gynekológie, kardiológie, dermatológie,gastroenteorologie, urologie.....</li> <li>2. V rámci liečby je pacientom podávaná chemoterapia, rádioterapia,biologická liečba...</li> <li>3. Liečba väčšinou spôsobuje zažívacie problémy, slabosť, malátnosť, neurology.problémy/polyneuropatia/, náchylnosť na infekcie,strata vlasov, problémy so zubami atď.</li> </ol>
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Existuje skupina pacientov, ktorí nemajú dobrý prístup k liečbe a liečebným postupom, nakoľko sú tieto na výnimku a pacient je tak vystavený rozhodnutiu zdrav. poisťovne, ktorá žiadosť lekára o potrebný liek pre pacienta schváli, alebo zamietne. Jednoznačne by pomohla kategorizácia liekov, by tak boli dostupné pre všetkých bez rozdielu. Tak aby lekár po zvážení stavu pacienta siahol po potrebnom lieku, resp ,terapii, ktorá vedie k záchrane života a zdravia pacienta.</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b> 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?</p>	<p>Pacienti o liečive počuli a nakoľko ich predchádzajúce línie liečby zlyhali, mali očakávania vo forme záchranu života a následne života v remisii. Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta ,vracia ho do životného komfortu a to je to najdôležitejšie. Používa sa v poslednej línii, tam, kde už iná možnosť nejestvuje a preto je nesmierne dôležité aby bolo liečivo na Slovensku dostupné pre všetkých, ktorí ho potrebujú.</p>
<p><b>D0017</b> Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?  <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Pacienti o liečive počuli a nakoľko ich predchádzajúce línie liečby zlyhali, mali očakávania vo forme záchranu života a následne života v remisii. Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta ,vracia ho do životného komfortu a to je to najdôležitejšie. Používa sa v poslednej línii, tam, kde už iná možnosť nejestvuje a preto je nesmierne dôležité aby bolo liečivo na Slovensku dostupné pre všetkých, ktorí ho potrebujú.</p>
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými</p>	<p>Pacienti si prešli rôznymi vedľ. účinkami liečiva, avšak pridružené ochorenia, ktoré by spôsobovali spomínané riziko, nemali. Riziko vnímali skôr vo vedľajších účinkoch. /smrť, kóma, neurolog. ťažkosti atď./</p>

<p>pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Pacienti dostali kompletne a konkrétne informácie k liečivu od ošetrojúceho hematoolkologa ústne a tiež písomne. Poradenstvo im poskytovala lekárka v medicínskej poradni našej OZ Lymfoma a Leukémia. Dohľadávali si info tiež na internete a od pacientov, ktorí túto liečbu už absolvovali.</p>
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Faktory medicínskeho charakteru majú v rukách onkológovia, ktorí rozhodujú či je liečba pre daného pacienta vhodná. Ďalší prístup je potom v rukách zdravot. poisťovní, ktoré schvaľujú resp. zamietajú financovanie lieku a liečby pre pacienta, ktorý je na túto liečbu indikovaný hematoolkológom.</p>
<p><b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Pacienti ,komunikovaný v tomto dokumente zatiaľ nepracujú, sú po liečbe len krátko, na invalidnom resp. na starobnom dôchodku.</p>
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Hodnotené liečivo v prvom rade zachraňuje život pacienta ako taký, bez neho by človek neprežil. Takže príchodom liečiva by jednoznačne zachránilo množstvo ľudí pred istou smrťou.</p>
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Po podaní liečby pacient zdieľa vedľajšie účinky lieku, a tak je pre príbuzných náročnejšia opatera, a však v krátkom čase sa pacient stáva sebestačným bez akejkoľvek potreby opatery. Vracia sa ku svojim bežným činnostiam, záľubám, športu, atď.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uved'te, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
<p><b>Hlavná správa</b></p>	

Prosím přečítajte 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 náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Dôležité je, aby liečivo dostali všetci pacienti indikovaní k tejto liečbe, nakoľko bez tejto liečby neprežijú
- Liečivo zachraňuje životy, vracia človeka do jeho životného komfortu až do polohy, že sa môže znovu venovať rodine, záľubám, koníčkam, je sebestačný, nevyžaduje opateru a pomoc. Môže sa venovať štúdiu a sebarozvoju.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

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

##### **Vstup patientskej organizácie**

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

### **9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie**

SDR sme v procese hodnotenia liečiva tis-cel v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom žiadnych výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z., či žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty.