

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Kymriah 1,2×10<sup>6</sup>–6×10<sup>8</sup> sejt diszperziós infúzió** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **normatív 0%-os**, valamint **tételes** támogatását kéri új, létesítésre javasolt indikációs ponton a következő indikációban:

*A Kymriah olyan relabáló vagy refrakter, diffúz nagy B-sejtes lymphómában (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést.*

A készítmény hatóanyaga, az **L01XL04** ATC-kódú **tizagenlekleucel** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott új hatóanyag.

A **Kymriah 1,2×10<sup>6</sup>–6×10<sup>8</sup> sejt diszperziós infúzió** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

- *Legfeljebb 25 éves, gyermek, serdülő és fiatal felnőtt betegek B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiája (ALL), ami refrakter, transzplantációt követően relabáló, illetve második vagy további relapszusban van.*
- *Olyan relabáló vagy refrakter, diffúz nagy B-sejtes lymphómában (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) szenvedő felnőtt betegek, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést.*
- *Relabált vagy refrakter follicularis lymphómában (FL) szenvedő felnőttek, akik már legalább két vonalban kaptak szisztémás kezelést.*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

### 1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	R/R DLBCL-ben szenvedő felnőtt betegek, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést (3L+)	<b>Tizagenlekleucel</b> , betegenként egyedi dózis, egyetlen autológ infúzióban beadva (0,6–6×10 <sup>8</sup> CAR-pozitív, életképes T-sejt)	R-ICE (25%)/R-Gem-Ox (25%)/R-ESHAP (25%)/ R-DHAP (25%)	OS, ORR, CR
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	R/R DLBCL, felnőttek, korábbi terápiák száma ≥2, ASCT-re alkalmatlan/sikertelen/nem vállalja	<b>Tizagenlekleucel</b> , betegenként egyedi dózis, egyetlen autológ infúzióban beadva (0,6–6×10 <sup>8</sup> CAR-pozitív, életképes T-sejt)	JULIET fázis II, egykarú vizsgálat, <b>nem volt komparátor</b>	<b>Elsődleges:</b> ORR (IRC) által értékelve a Lugano-kritériumok alapján. <b>Másodlagos:</b> TTR, DOR, EFS, PFS, OS, biztonságosság (CRS meghatározása Penn-skála alapján) sejtkinetikai adatok

			<p>MAIC: (2016) Gemcitabin-tartalmú kezelés: 13,8%; DHAP-típusú kezelés: 18%; ICE-típusú kezelés: 18,5%; CHOP-szerű protokoll: 8,4%; Egyéb vegyes kezelések: 31,9%; Dexa-BEAM: 9%</p> <p><b>(2017)</b> Gemcitabin-tartalmú kezelés: 28% DHAP-típusú kezelés: 24% ICE-típusú kezelés: 17,3% CHOP-szerű protokoll: 13,3% Egyéb vegyes kezelések: 17,3%</p>	OS, ORR
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	R/R DLBCL- ben szenvedő felnőtt betegek, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést (3L+)	<b>Tizagenlekleucel,</b> betegenként egyedi dózis, egyetlen autológ infúzióban beadva (0,6–6×10 <sup>8</sup> CAR- pozitív, életképes T-sejt)	R-ICE, R-Gem-Ox, R- ESHAP és R-DHAP ±ASCT	CUA, OS, PFS

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

## 2. Előzmények

A **Kymriah 1,2×10<sup>6</sup>–6×10<sup>8</sup> sejt diszperziós infúzió** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló legutóbbi kérelme 2021.01.05-én átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TEF). A korábbi kérelemmel kapcsolatosan Technológia Értékelő Bizottsági (TÉB) 2021.03.17-ei ülésén a kérelem újratárgyalása mellett döntött, amelyen az alábbi megállapítások születtek:

- *Jelenleg sok a bizonytalansági tényező a kérelemmel kapcsolatban, nem ismert az egészségnyereség mértéke, nem bizonyított a terápia költséghatékonysága, a betegkör is további tisztázást igényel.*
- *További egyeztetést igényel a finanszírozási háttér kidolgozása, a betegválasztási kritériumok, az indikációs kör, az eredményességi kautélák meghatározása a klinikai vizsgálatok figyelembe vételével, vagyis a klinikai vizsgálatok eredményei hogyan ültethetők át a finanszírozási gyakorlatba.*
- *A Bizottság szükségesnek tartja továbbá nemzetközi példák összegyűjtését arra vonatkozóan, hogy ebben az indikációkban mely betegkör esetében érhető el a legnagyobb egészségnyereség a terápia alkalmazásával.*

- *Tisztázni szükséges továbbá azt is, hogy a transzplantációhoz képest milyen betegkört képes lefedni.*

Az újratárgyalásra 2021.09.08.-én került sor, ahol az alábbi döntés született: A TÉB nem támogatja a készítmény DLBCL indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő befogadását a rendelkezésre álló adatok alapján.

3. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

3.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate szakmai összefoglalója alapján:

- Első relapszusban ismételt biopszia szükséges → másodlagos vagy további relapszus esetén már nem mindig.
- Előkezelés előtti felmérés: állapotfelmérés (performance status, komorbiditások), PET/CT szerinti restaging, IPI-alapú prognózisbecslés.

Kezelési stratégia az általános állapot szerint (másodlagos vagy további relapszus esetén)

#### 1. Medikálisan fitt betegek

- Ha nem kaptak korábban CAR-T terápiát:
  - Elsődleges ajánlás:
    - axi-cel vagy liso-cel (Grade 2C)
    - tizagenlekleucel vagy bispecifikus antitest: nem javasolt (Fázis III vizsgálatok: axi-cel és liso-cel > HCT túlélés szempontból (primer refrakter / <12 hó relapszus esetén); Tisa-cel: nem jobb, mint HCT → nem javasolt ebben a betegcsoportban. )
- CAR-T után relabált betegek:
  - Elsőként javasolt:
    - bispecifikus antitestek: glofitamab vagy epcoritamab (Grade 2C)

CD19-célzott CAR-T sejtherápia (lisocabtagene maraleucel vagy axicabtagene ciloleucel) az elsődleges ajánlott kezelés, előnyben az autológ HCT-vel vagy tizagenlekleucellel szemben (Grade 1B).

Elsődlegesen autológ HCT javasolt, ha a beteg salvage kemoterápiára CR-t vagy near-CR-t ér el (Grade 2C).

Allogén HCT: ritkán alkalmazott, magas morbiditás/mortalitás; csak szelektált fitt betegeknél (pl. CAR-T és autológ HCT után relabált, CR/near-CR esetén)

#### 2. Kevésbé fitt, de nem elesett

- Első relapszus vagy primer refrakter DLBCL:
  - Javasolt: liso-cel CAR-T (Grade 2C)
- Második vagy későbbi relapszus:
  - Javasolt: GemOx + glofitamab vagy epcoritamab (Grade 2C)
- Ha bispecifikus antitest nem elérhető:
  - Alternatívák egyéni mérlegelés alapján:
    - Antitestalapú kezelések:
      - tafasitamab + lenalidomid
      - bendamustin + rituximab + polatuzumab
      - loncastuximab tesirine
      - brentuximab + lenalidomid + rituximab
    - Alacsony intenzitású kemoterápia

### 3. Elesett, rossz általános állapotú) betegek: palliatív vagy támogató kezelés javasolt.

#### ESMO:

Relapszus típusa	Beteg állapota	Javasolt kezelések
Első relapszus / progresszió	Transzplantációra alkalmas	Platinaalapú kemoterápia (pl. R-DHAP, R-ICE, R-GDP); kemoterápia-érzékeny esetben HDCT + ASCT;  ASCT utáni relapszus vagy magas kockázat esetén: allogén őssejt-transzplantáció mérlegelendő
Első relapszus / progresszió	Transzplantációra nem alkalmas	Platina- és/vagy gemcitabin-alapú kezelési sémák; klinikai vizsgálatok új hatóanyagokkal
Több mint 2. relapszus	Transzplantációra alkalmas	Allogén őssejt-transzplantáció (ha elérhető); klinikai vizsgálatok új gyógyszerekkel
Több mint 2. relapszus	Transzplantációra nem alkalmas	Klinikai vizsgálatok új hatóanyagokkal; palliatív ellátás

#### NCCN:

Másodvonal, relapszus/refrakter: <12 hó:

1. CAR-T-sejtterápiára alkalmas betegek:

- Axicabtagene ciloleucel (CD19-célzott) (1. kategóriás ajánlás)
- Lisocabtagene maraleucel (CD19-célzott) (1. kategóriás ajánlás)

2. CAR-T-sejtterápiára nem alkalmas betegek:

- Elsőként javasolt kezelések: Epcoritamab + GemOx; Glofitamab + GemOx; Polatuzumab vedotin ± bendamustin ± rituximab; Polatuzumab vedotin + mosunetuzumab; Tafasitamab + lenalidomid (kivéve: primer refrakter eset)
- További ajánlott kezelések: CEOP ± rituximab; DHA + platina ± rituximab; ESHAP ± rituximab; GDP ± rituximab; GemOx ± rituximab (ha epcoritamab vagy glofitamab nem elérhető); ICE ± rituximab; MINE ± rituximab

Különleges esetekben alkalmazható:

- Brentuximab vedotin → CD30-pozitív betegeknél
- Ibrutinib → non-GCB altípus esetén
- Lenalidomid ± rituximab → non-GCB altípus esetén

Másodvonal, relapszus/refrakter: >12 hó:

Transzplantációs szándékkal rendelkező betegeknél:

- Elsőként javasolt kezelések: R-DHAP; R-GDP; R-ICE;
- További ajánlott sémák: R-ESHAP; R-GemOx; R-MINE

Transzplantációs szándék nélküli betegeknél:

- Elsőként javasolt kezelések:

- CAR T-sejtterápia (pl. lisocabtagene maraleucel) – alkalmas betegeknél, szükség esetén bridging terápiával
- Epcoritamab + GemOx
- Glofitamab + GemOx (1. kategóriás ajánlás)
- Polatuzumab vedotin ± bendamustin ± rituximab
- Polatuzumab + mosunetuzumab
- Tafasitamab + lenalidomid
- További ajánlott sémák:
  - CEOP ± rituximab
  - GDP ± rituximab
  - GemOx ± rituximab (ha epcoritamab vagy glofitamab nem elérhető)
  - Rituximab monoterápia
- Különleges esetekben:
  - Brentuximab vedotin → CD30-pozitív betegeknél
  - Ibrutinib → non-GCB altípusnál
  - Lenalidomid ± rituximab → non-GCB altípusnál

Harmadvonalban:

- CAR-T sejttes terápia (ha korábban nem történt): axicabtagene ciloleucel, lisocabtagene maraleucel, tizagenlecleucel.
- Bispecifikus antitest terápia (csak legalább kétvonalas előkezelés után, vagy relapszus/transzplantáció/CAR-T után): epcoritamab, glofitamab
- Egyéb javasolt kezelések:
  - Brentuximab vedotin + lenalidomid + rituximab (*CD30-pozitív esetekben*)
  - Loncastuximab tesirin
  - Selinexor (*CAR-T vagy transzplantáció utáni relapszus esetén is*)

3.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejttes limfómában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre.

Tételes elszámolás alá eső készítmények a DLBCL indikációjában:

7/d1: polatuzumab vedotin (OENO: 06090), bendamuszttinnal és rituximabbal kombinációban alkalmazva a relapszusos/refrakter diffúz nagy B-sejttes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik nem alkalmasak hemopoetikus őssejt-transzplantációra. Amennyiben a beteg 3 ciklus kezelést követően nem kerül legalább parciális remisszióba PET-CT alapján, a kezelés leállítandó.

7/b2.: rituximab (OENO: 06058) III–IV. stádiumú folliculáris lymphoma indukciós és fenntartó kezelése, első vonalban és relapszus esetén, valamint CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejttes non-Hodgkin lymphoma kezelése.

A bendamuszttin az EÜ100 8/c pont szerint támogatott.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a következő készítmények esetében befogadási kérelem van folyamatban:

- epkoritamab (Tepkinly 48 mg oldatos injekció, 1x0,8ml injekciós üvegben) (AT011/7/2025): *Relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphómában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelése monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően* indikációban.
- glofitamab (Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x) (AT011/60/2024): *A Columvi relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphómában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően* indikációban.
- tafasitamab (Minjuvi 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátum, 1x) (AT011/275/2024): *A MINJUVI lenalidomiddal kombinálva, majd MINJUVI monoterápiával követve, olyan felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknél a diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) relabáló vagy refrakter, de autológ őssejt-transzplantációra (ASCT) nem alkalmas* indikációban.
- loncastximab tesarine (Zynlonta 10mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz) (AT011/447/2025): *A Zynlonta monoterápiaként relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL) és high-grade B-sejtes limfómában (HGBL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, legalább két szisztémás terápiás kezelés után javallott* indikációban.

Az NNGYK *Indikáción túli gyógyszerrendelés-kérelmek nyilvántartása* alapján 2021-ben polatuzumab vedotin, lenalidomid, brentuximab-vedotin, nivolumab, venetoclax, obinutuzumab, ibrutinib, blinatumomab; 2022-ben ibrutinib, lenalidomid, nivolumab, polatuzumab vedotin; 2023-ban lenalidomid és pembrolizumab terápia kapott off label engedélyt.

Az 11/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet által nevesített, OENO kóddal rendelkező daganatellenes terápiák protokolljai: 70901 Kemoterápia, GEMOX protokoll.

A komparátorként megnevezett kemoterápiás protokollok (R-IVE, R-ESHAP, R-DHAP) jelenleg nem rendelkeznek önálló OENO-kóddal. Ugyanakkor az egyes protokollokban szereplő hatóanyagok feltételezhetően finanszírozott formában elérhetők a kórházak számára.

#### 4. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a következő kezelések a komparátor terápiák: R-IVE (25%)/R-Gem-Ox (25%)/R-ESHAP (25%)/ R-DHAP (25%).

- R-IVE = Rituximab + Ifoszfamid + Vinorelbin + Etopozid
- R-GemOx = Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
- R-ESHAP = Rituximab + Etopozid + Solumedrol (Metilprednizolon) + High-dose Ara-C (Citarabin) + Platin (Ciszplatin)
- R-DHAP = Rituximab + Dexametazon + High-dose Ara-C (Citarabin) + Platin (Ciszplatin)

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

A kérelmezett indikáció nem korlátozódik kizárólag az ASCT-re alkalmatlan betegekre. A kérelmező indoklása szerint:

- *Az ASCT-re alkalmas betegek a második vonalban ASCT-t kapnak.*
- *Az ASCT-re nem alkalmas betegek második vonalban pola-BR terápiában részesülnek. Ezt követően, relapszus vagy terápiaerezisztencia esetén, a harmadik vonalban jellemzően rituximab-alapú kemoimmunoterápia, illetve alkalmasság esetén ASCT jön szóba. Ennek megfelelően a harmad- vagy többvonalas (3L+) betegkör elemzésében a választott komparátor a kemoimmunoterápia ± ASCT, a CORAL vizsgálat kiterjesztett eredményei alapján.*

A TéF megjegyzi, hogy bár a kérelmező az ASCT-t nem jelöli meg komparátorként a benyújtott dokumentációban, az egészség-gazdaságtani elemzés során mégis számol vele, mint alternatív kezelési lehetőséggel.

4.1.A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.2.Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlításban az ORR és OS végpontban többletelőny igazolódott, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető.

A MAIC-ban szereplő tizangenlekleucel-re vonatkozó adatok a JULIET fázis II, egykarú vizsgálatból származnak.

**2. táblázat: A publikált ITC-t összefoglaló táblázat.**

ITC (publikált, 2022) JULIET VS. CORAL							
<b>Jellemzői</b>	<p>FAS populáció vs. ITT populációk. A CORAL kiterjesztett (poolozott populáció) vizsgálatból (CORAL 1,2) igazították a betegeteket a JULIET beválogatási/kizárási kritériuma alapján.</p> <p>FAS: JULIET n=114 fő; CORAL n=170 fő. (kezelésben részesülő személyek)</p> <p>ITT: JULIET n= 166 fő; CORAL n= 205 fő (minden vizsgálatba bevont személy)</p> <p>A kiterjesztett CORAL vizsgálatokban megfigyelték a harmadvonalas vagy azt követő SCT-k arányát is; a CORAL extension 1-ben a 75-ből 16 esetben, az extension 2-ben pedig 203-ból 64 esetben végeztek auto/alloSCT-t.</p> <p>Végpontok: OS, ORR</p> <p>Vizsgált végpontok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (Overall Survival): a halálig eltelt idő (infúziótól vagy index kezeléstől/vizsgálatba való bevonástól számítva)</li> <li>ORR (Overall Response Rate): a teljes vagy részleges válasz aránya (különböző módszerekkel értékelve: JULIET – Lugano 2014, CORAL – IWG 1999)</li> </ul>						
<b>Eredmények OS</b>	Módszer	N (JULIET)	N (CORAL)	Medián OS, hónap (JULIET)	Medián OS, hónap (CORAL)	HR (JULIET vs. CORAL) (95% CI)	P-érték
	Nem korrigált elemzés	68	170	11,66 (5,62–28,68)	5,36 (4,34–6,37)	0,58 (0,41–0,82)	0,002*
	Korrigált elemzés (FSW)	67	145	11,66 (5,62–28,68)	4,44 (3,38–5,45)	0,44 (0,31–0,65)	<0,001*
	Korrigált elemzés (SMRW)	67	145	11,66 (5,62–28,68)	3,88 (3,38–5,13)	0,45 (0,30–0,66)	<0,001*
<b>Eredmények ORR</b>	Módszer	N (JULIET)	N (CORAL)	ORR (JULIET)	ORR (CORAL)	Válaszarány különbség (95% CI)	P-érték
	Nem korrigált elemzés	68	170	51%	31%	0,21 (0,07–0,35)	0,004*
	Korrigált elemzés (FSW)	67	145	52%	17%	0,35 (0,19–0,48)	<0,001*
	Korrigált elemzés (SMRW)	67	145	52%	19%	0,33 (0,19–0,48)	<0,001*

A legfrissebb real word eredményeket és a JULIET klinikai vizsgálat eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze.

### 3. táblázat: Tizagenlekleucel – Klinikai vizsgálat (JULIET) vs. Valós klinikai gyakorlat (RWD)

Végpont	Klinikai vizsgálat (JULIET)	Valós klinikai gyakorlat (RWD)
ORR (%)	53,0% (n=61)	59,5%
CR (%)	39% (n=45)	44,5%
PR (%)	14% (n=16)	nem jelentett
mPFS (hónap)	2,9 (95% CI: 2,3–5,2)	4,1 (95% CI: 3,5–4,9)
mOS (hónap)	11,1 (95% CI: 6,6–23,9)	16,4 (95% CI: 14,6–21,0)
mDoR (hónap)	nem jelentett	27,6 (95% CI: 17,4–NE)

Forrás: Téf saját szerkesztés a JULIET klinikai vizsgálat és a RWD (2025) alapján.

A Téf megjegyzi, hogy a célzott irodalomkutatás eredményeként azonosításra került egy publikáció, amely a liso-cel és a tizagenlekleucel terápiák közötti indirekt összehasonlítást végez Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) módszerrel.

A tanulmány a következő főbb megállapításokat tartalmazza:

- Objektív válaszarány: OR = 2,78 (95% CI: 1,63–4,74)
- Teljes remisszió aránya: OR = 2,01 (95% CI: 1,22–3,30)
- Progressziómentes túlélés: HR = 0,65 (95% CI: 0,47–0,91)
- Teljes túlélés: HR = 0,67 (95% CI: 0,47–0,95)
- A primer MAIC-elemzés eredményei szerint liso-cel szignifikánsan hatékonyabb volt, mint tizagenlekleucel:

A biztonságosságot tekintve liso-cel esetében alacsonyabb esélyhányadosokat találtak a bármely fokozatú és  $\geq 3$ . fokozatú citokin-felszabadulási szindrómára (CRS), valamint a  $\geq 3$ . fokozatú elhúzódó citopéniára, összehasonlítva tizagenlekleucellel. Más mellékhatások esetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Tehát a MAIC-alapú összehasonlítás azt mutatja, hogy a liso-cel kedvezőbb hatékonysági mutatókkal, valamint összességében kedvezőbb vagy hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint tizagenlekleucel.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a PRAC 2024. június 10–13. közötti ülésén a következő megállapításokat tette a CAR-T sejtes terápiák, többek között a Kymriah kapcsán is:

*A Kymriah-kezelésben részesülő betegeknél másodlagos daganatok – beleértve T-sejt eredetű malignitásokat is – kialakulása lehetséges. T-sejtes daganatok, beleértve CAR-pozitív eseteket, előfordultak a CD19- vagy BCMA-célzott CAR-T sejtes terápiák alkalmazását követően, akár néhány héttel, de évekkel később is. Halálos kimenetelű eseteket is jelentettek. A betegeket élethossziglan monitorozni kell másodlagos daganatok kialakulásának szempontjából. Másodlagos daganat gyanúja esetén a forgalomba hozatali engedély jogosultját értesíteni kell, hogy megadhassa a szükséges mintavételi útmutatást a további vizsgálatokhoz. (PRAC recommendations on signals Adopted at the 10-13 June 2024 PRAC meeting Internet*

Document: 8 Jul 2024. Available from: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-june-2024-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-june-2024-prac-meeting_en.pdf)

*Tudományos következtetések Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a tizagenlekleucelre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak: Figyelembe véve az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) nagyobb gyakoriságára vonatkozóan rendelkezésre álló szakirodalmi, valamint spontán bejelentésekből származó adatokat, valamint figyelembe véve a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a tizagenlekleucel és az ICANS között ok-okozati összefüggés áll fenn. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tizagenlekleucelt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően frissíteni kell. A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával. A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása A tizagenlekleucelre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a tizagenlekleucel hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják. A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja (alkalmazási előírás alapján).*

A Téf megjegyzi, hogy célzott irodalomkutatás során detektálta Berg és munkatársainak (Berg P, et al. CAR T-cell-associated secondary malignancies challenge current pharmacovigilance concepts. *EMBO Mol Med.* 2025;17(2):211–218. doi:10.1038/s44321-024-00183-2) cikkét, amely a CAR-T terápiát követően kialakuló másodlagos malignitások kérdését tárgyalja. A tanulmány rámutat arra, hogy ezek a ritka, de potenciálisan súlyos események kihívást jelentenek a jelenlegi farmakovigilanciái rendszerek számára. Bár az eddig elérhető esetjelentések nem igazolják egyértelműen az ok-okozati összefüggést, a szerzők hangsúlyozzák, hogy a lentivirális transzdukció elméletileg onkogén kockázattal járhat. A publikáció szerint a CAR-T kezelések biztonságos alkalmazása érdekében indokolt a hosszú távú, strukturált utánkövetés, valamint a molekuláris szintű farmakovigilancia megerősítése.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

#### 4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az indirekt összehasonlításból származó eredmények adatai kerültek felhasználásra. A PFS adatok Gisselbrecht és munkatársai tanulmányából származnak. Az értékeket az R-ICE és R-DHAP salvage terápiás karok átlagából becsülték meg.

#### 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

##### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a tizagenlekleucel terápia alapesetben immunokemoterápia (mely lehet R-IVE, R-Gem-Ox, R-ESHAP és R-DHAP) terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hónapos ciklusokban 44 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (56 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja megfeleltethető a forgalomba hozatali engedélyben szereplő terápiás javallatnak, illetve megfeleltethető az JULIET vizsgálat populációjával.

## 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az tizagenlekleucel hatóanyagot és a tizagenlekleucel kezeléssel összevető JULIET vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

## 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a tizagenlekleucel terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az immunokemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 44 éves időtávon. Ennek megfelelően a tizagenlekleucel terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén 3,74 szeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A tizagenlekleucel terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a tizagenlekleucel gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX %.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai megközelítéssel becsült adatok retrospektív elemzésére építve és hazai orvosszakértői vélemény alapján készítette el, mely alapján a teljes kezelt betegszám a tizagenlekleucel terápia esetében (rendre 8%, 12%, 16%, 22%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a tizagenlekleucel listaáron számított kiszárazásenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, kúra költsége XXX Ft. A JULIET vizsgálatban felvett infúziót megkapó betegek aránya XXX % volt.

A komparátor immunokemoterápia esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. Az immunokemoterápia kezelés költsége átlagosan ciklusonként XXX Ft, átlagos kezelése költsége összesen pedig XXX Ft.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a tizagenlekleucel terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az immunokemoterápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai okán.

A készítmény biztonságosságával kapcsolatban felmerült jelentős kétségek okán a tizagenlekleucel további szoros monitorozása szükséges.

A tizagenlekleucel terápia és a kemoterápiás készítmények relatív hatásosságára vonatkozóan direkt összehasonlító vizsgálat nem érhető el. A kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlító elemzés magas torzítási potenciállal rendelkezik a populációk eltérő jellemzői és az alkalmazott kezelések heterogenitása okán.

A JULIET vizsgálatba bevont betegek nagyobb arányban kapták meg a 4. vonalbeli kezelést, míg a CORAL főként 3. vonalbeli betegek adatait tartalmazta. Ez eltérést jelent a betegség súlyosságában és a kezelési lehetőségekben.

A biomarkerek (pl. MYC/BCL2 státusz) és más klinikai jellemzők hiányoztak a CORAL adatbázisból, így nem lehetett ezek szerint igazítani.

A CORAL vizsgálat 2003–2008 között zajlott, míg a JULIET egy jóval modernebb időszakot tükröz (2015 után). Az azóta változott standard kezelések, diagnosztikai módszerek (pl. képkötés) és CAR-T logisztika hatással lehetnek az eredményekre.

A JULIET a Lugano (2014) kritériumokat alkalmazta, míg a CORAL a korábbi 1999 IWG kritériumokat. Ez torzíthatja az ORR összehasonlítást.

A CORAL komparátor kezelése heterogének voltak (kemoterápia, rituximab, immunterápia, alloHCT stb.), míg a JULIET egyetlen új terápiát értékelt.

A JULIET klinikai vizsgálat egy nem randomizált egykarú vizsgálat, amely önmagában nem alkalmas a relatív hatásosság megállapítására. A vizsgálatban részt vevő betegkör átlag életkora alacsonyabb volt, mint a DLBCL-lel diagnosztizált átlagos életkor (59 vs. 67 év.)

A JULIET klinikai vizsgálat Fő kohorsza és A-kohorsza esetében az mOS végpontban lényeges különbség volt detektálható: mOS: 12,5 hónap (95% CI: 7,2-34,2) vs. 5,9 hónap (95% CI: 3,1-19,2).

A valós klinikai adatokon (RWD) alapuló elemzés szerint a tizagenlekleucel terápiával elért eredmények kedvezőbbnek bizonyultak, mint a korábbi klinikai vizsgálatokban megfigyelt végpontok. Ugyanakkor az elemzés alapján a korábban elvégzett autológ vagy allogén őssejt-transzplantáció (HSCT) magasabb válaszadási arányhoz, valamint alacsonyabb progressziós és halálozási kockázathoz társult. Fontos kiemelni, hogy ellentétben a klinikai vizsgálatokkal, ebben a valós adatokat elemző vizsgálatban nem zárták ki azokat a betegeket, akik korábban allogén transzplantációban részesültek. Ez a metodológiai különbség részben magyarázhatja a kedvezőbb kimeneteleket, és arra utal, hogy a tizagenlekleucel terápia hatékonysága ebben az összefüggésben nem értelmezhető kizárólag a kezelés direkt hatásaként. A real world vizsgálatok követési ideje lényegesen rövidebb volt a pivotális klinikai vizsgálatokhoz (JULIET) képest. Ennek következtében a készítmény hosszú távú terápiás hatásossága és relapszusmentes túlélésre gyakorolt tartós előnye jelenleg nem tekinthető teljes körűen bizonyítottnak a real-world adatok alapján.

A vizsgált indikáció ritkasága következtében mind a klinikai vizsgálatok, mind az ezekre épülő indirekt kezelési összehasonlítások (ITC – indirect treatment comparison) korlátozott betegszámú kohorszokon alapulnak, amely számos statisztikai és interpretációs korlátot eredményez:

- A redukált mintanagyság következtében csökken a vizsgálatok statisztikai ereje (power), ami megnöveli a másodfajú ( $\beta$ ) hiba valószínűségét, azaz a valós klinikai különbségek detektálásának esélye csökken.
- A betegpopuláció heterogenitása kis elemszám mellett diszproporcionálisan befolyásolhatja az eredményeket.
- A propensity score alapú kiegyensúlyozási eljárások (pl. SMRW, FSW) hatékonysága is korlátozott lehet, mivel kevés esemény és kisebb adatmélység esetén nehezebb biztosítani a hatást befolyásoló paraméterek adekvát kontrollját.
- Az ilyen típusú elemzések ezért elsősorban hipotézisgeneráló, exploratív jellegűek, és nem helyettesítik a prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatokból származó, magas szintű evidencia szintet.

A kérelmezett indikáció nem korlátozódik kizárólag az ASCT-re alkalmatlan betegekre

A Téf megjegyzi, hogy bár a kérelmező az ASCT-t nem jelöli meg komparátorként a benyújtott dokumentációban, az egészség-gazdaságtani elemzés során mégis számol vele, mint alternatív kezelési lehetőséggel.

## 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem mutatta be egyértelműen a pontos indokát annak, hogy a kezelési költséget tekintve súlyozott átlagos költség számítás került alkalmazásra az egyedileg legyártott terápás infúzió esetében. Az alapeseti beállításban az egészség-gazdaságtani modell és a ráépülő elemzés nem számol azon betegknél az infúzió költségével, akik a legyártási idő alatt alkalmatlanná váltak és végül nem kaphatták meg az infúziós kezelést. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a terápiás költség egy jól számszerűsíthető az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem vette figyelembe, hogy a tényleges infúziót megkapó betegek aránya a klinikai vizsgálatban, alacsonyabb, mint az elemzésben felhasznált két publikált real-word vizsgálatban. Az infúzió megkapásának az idejét befolyásolja a gyártási helyhez mért távolság, amely miatt a gyakorlatban jelentősebb rosszabb arány is lehetséges. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a ténylegesen kezelést megkapó betegek aránya egy jól számszerűsíthető az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem vette figyelembe, hogy kezelésbe vont betegek XXX%-os valószínűséggel már a kezeléstől számított XXX évben nincs életben. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező az érvényes irányelv ajánlásával ellentétesen alapesetben is figyelembe vette az egészségügyi dolgozók bérrendezését a költségek becslésénél, illetve ennek módszertanát a Kérelmező nem validálta. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az egészségügyi dolgozók bérrendezésének becslése egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

## 8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC (korábban CADTH) 2019. január 15-ei állásfoglalása alapján javasolja a tizagenlekleucel biztosítását relabált/refrakter DLBCL-ben, legalább két korábbi kezelés után, az ár jelentős csökkentése mellett. Szükséges árcsökkentés: 45% az 100 000 USD/QALY; 65% az 50 000 USD/QALY küszöbhez.

A francia HAS – 2023. szeptember 6-ai állásfoglalása alapján a tizagenlekleucel klinikai hatékonysága relabált vagy refrakter DLBCL kezelésében továbbra is jelentősnek minősül, és javasolja a készítmény kórházi gyógyszerlistán való fenntartását. Ugyanakkor a bizottság csekély mértékű klinikai többletértéket állapított meg a korábbi standard kezelésekhez képest.

Az amerikai ICER – 2018. március 23-án kiadott közleményében a CAR-T terápiák – köztük a tizagenlekleucel – javulást mutatnak a minőséggel korrigált és teljes túlélésben a kemoterápiás alternatívákkal szemben. A gyógyszerár jelenlegi formájában összhangban áll a hosszú távú klinikai haszonnal, de az eredmények érzékenyek az időtáv és a hosszú távú előrejelzések bizonytalanságaira.

A német IQWiG – 2024. február 15-én publikált közleményében a német szabályozás értelmében az orphan gyógyszerek esetén a klinikai többletelőny automatikusan igazoltnak tekintendő. Az IQWiG kizárólag a betegszámokra és költségekre vonatkozó adatokat értékelte.

Az ír NCPE 2019. szeptember 20-án közzétett értékelése alapján nem javasolta a tizagenlekleucel (Kymriah®) közfinanszírozását, mivel a benyújtott adatok alapján a készítmény költséghatékonysága nem volt kellően alátámasztott a rendelkezésre álló terápiás alternatívákhoz viszonyítva. Ugyanakkor az ír egészségbiztosító (HSE) 2021 júliusában – egy bizalmas ármegállapodást követően – jóváhagyta a készítmény támogatásba történő befogadását.

Az angol NICE 2023. november 29-én közzétett közleménye alapján nem született döntés a tizagenlekleucel relabált vagy refrakter DLBCL indikációban történő alkalmazásáról, mivel a gyártó nem nyújtott be a technológiaértékeléshez szükséges dokumentációt. A vállalat indoklása szerint a jelenlegi finanszírozási környezetben a benyújtás nem lett volna életképes. Ennek következtében az értékelési eljárást megszüntették.

A skót SMC 2019. augusztus 9-i döntése alapján a tizagenlekleucel befogadásra került az NHS Scotland keretében relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére. Az elfogadás egy újraértékelési eljárás és a Patient Access Scheme (PAS) alkalmazása mellett történt, amely jelentősen javította a készítmény költséghatékonyságát. Az ajánlás feltétele a kedvezményes ár biztosítása, illetve annak fenntartása.

## 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **tizagenlekleucel** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a R-IVE (25%)/R-Gem-Ox (25%)/R-ESHAP (25%)/ R-DHAP (25%) terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető ORR végponton, valamint a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető OS végponton. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.



# NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI  
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT  
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 442

E-mail: [teiadmin@nngyk.gov.hu](mailto:teiadmin@nngyk.gov.hu)

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tizagenlekleucel alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az immunokemoterápiával szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az immunokemoterápiával szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a tizagenlekleucel költséghatékonyának igazolásához. A **tizagenlekleucel** társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).