



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Tecartus (breksukabtagen autoleucel)
we wskazaniu:
zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM
Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:
C82, C83, C85)

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

Nr: OT.425.2.2025

Data ukończenia: 30.05.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	3
1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY	5
2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI.....	6
3 PRZEDMIOT ANALIZY	9
3.1 Informacje podstawowe	9
4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII	10
4.1 Charakterystyka programu lekowego.....	10
4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym	10
4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym.....	11
4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem	12
4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT	12
4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii	13
4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	13
4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej	20
4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT	20
4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa.....	21
5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA MEDYCZNEGO	23
5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	23
6 DOWODY NAUKOWE	24
6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	24
6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
6.3 Opis badań	25
6.4 Podsumowanie materiału dowodowego.....	26
7 DANE Z INNYCH KRAJÓW	27
8 PIŚMIENNICTWO	30
9 ZAŁĄCZNIKI	31
9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	31
9.2 Strategie wyszukiwania publikacji	32
9.3 Diagram selekcji publikacji	33

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
CAR	chimeryczny receptor antygenowy (ang. <i>chimeric antigen receptor</i>)
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cells</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	skala sprawności (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FM	Fundusz Medyczny
GvHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
ICANS	neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszczu (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> , MRD)
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NRM	śmiertelność bez nawrotu choroby (ang. <i>non-relapse mortality</i>)
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)

PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
R/R	nawrotowy/oporny (ang. <i>relapsed/refractory</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
UNKKP	ubogoleukocytarny napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 METODYKA PRZEPROWADZONEJ OCENY

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach): „przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji”, zgodnie z którym „na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające”.

Produkt leczniczy Tecartus został objęty refundacją ze środków Funduszu Medycznego 1 września 2023 r. w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). W związku z powyższym, 3 czerwca 2025 r. mija 90 dni do wygaśnięcia decyzji refundacyjnej. Produkt leczniczy Tecartus został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), który został opublikowany 25 lutego 2022 r.¹

Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Tecartus. W pierwszej kolejności dokonano wstępnej oceny przekazanych danych w celu stwierdzenia, czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy. Zawarte w SMPT dane były zgodne z tymi określonymi w programie lekowym B.12.FM – obejmowały dane służące ocenie bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii. Przeanalizowano również dane otrzymane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ – zidentyfikowano rozbieżności z danymi SMPT dotyczące liczby pacjentów, którym podano lek oraz liczby zareportowanych zgonów. Należy również podkreślić niewielką liczbę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia breksukabtagenem autoleucelu oraz krótki czas ich obserwacji. Niniejszy raport został przygotowany w zakresie dostępnych danych.

Przeprowadzona ocena obejmowała analizę danych pod kątem wskaźników efektywności zgodnie z zapisami programu lekowego dotyczącymi monitorowania leczenia w zakresie oceny jego skuteczności. Ocenie poddano również dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.12.FM. zestawiono z wynikami z jednoramiennego badania rejestracyjnego fazy II (ZUMA-2), które opisano w raporcie Agencji sporządzonym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Zgodnie z art. 40a ust. 6 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa refundacyjna), objęta refundacją technologia lekowa TLI podlega w warunkach rzeczywistych opieki zdrowotnej porównaniu przez Agencję z alternatywnymi sposobami postępowania medycznego. Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia do programu lekowego dla terapii breksukabtagenem autoleucelu oraz aktualnie dostępnych w Polsce alternatywnych opcji leczenia, nie wyłoniono odpowiedniego komparatora dla ocenianej technologii.

Z uwagi na fakt, iż pacjenci są włączani do programu lekowego w sposób ciągły, okresy obserwacji indywidualnych pacjentów w danym punkcie odcięcia danych mogą się znacznie różnić. Może to istotnie wpływać na oszacowane wskaźniki efektywności, takie jak mediana OS lub PFS, wyznaczane z uwzględnieniem wyników wszystkich leczonych pacjentów. W warunkach badania klinicznego pacjenci się rekrutowali jednocześnie i od tego momentu podlegają dalszej obserwacji.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, na podstawie którego oceniana technologia została umieszczona na liście TLI, a następnie objęta refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 24/2022, Warszawa, 09.02.2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf [dostęp: 20.03.2025].

2 PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH INFORMACJI

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w Rozdziale 1., dokonano oceny produktu leczniczego Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Należy podkreślić, iż niespójności między informacjami zawartymi w SMPT i w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym utrudniają analizę włączonej populacji. Dodatkowo, biorąc pod uwagę odmienne okresy obserwacji dla każdego pacjenta, interpretacja danych obarczona jest znaczną niepewnością. W niniejszym opracowaniu przedstawiono również odniesienie do wyników głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii (badanie ZUMA-2).

Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia do programu lekowego dla terapii lekiem Tecartus oraz aktualnie dostępnych alternatywnych opcji leczenia, nie wyłoniono odpowiedniego komparatora dla ocenianej technologii.

Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy zostało opisane poniżej.

Ocena produktu leczniczego Tecartus pod kątem wskaźników efektywności

Biorąc pod uwagę dane z SMPT oraz dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, spośród 34 zakwalifikowanych do programu B.12.FM pacjentów, na dzień odcięcia danych (27.03.2025 r.), leczenia nie otrzymały 2 osoby (jeden z zakwalifikowanych pacjentów jeszcze nie otrzymał leku, a drugi zmarł przed jego podaniem). Analizie poddano dane dotyczące 32 pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel.

Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie oceny wyników w kolejnych punktach kontrolnych. Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów mieścił się od 1 do 8 wizyt. Odnotowane okresy pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi wahały się od 6 do 102 dni.

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźniki efektywności, jakie zostały opisane w ww. programie dla breksukabtagenu autoleucelu, obejmowały ocenę odpowiedzi na leczenie. Ponadto, dane przekazane przez NFZ umożliwiły ocenę skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) określa odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie. Dla wszystkich 32 pacjentów, którzy przyjęli lek, ORR wyniósł 37,5%.

Ocenę odpowiedzi na leczenie zaraportowano w SMPT jedynie dla 15 pacjentów włączonych do programu lekowego. Z uwagi na krótki czas obserwacji, dla znacznej części populacji nie dokonano oceny odpowiedzi na leczenie. Biorąc pod uwagę powyższe, ORR obliczono również dla populacji pacjentów, których odpowiedź poddano ocenie w którymkolwiek punkcie kontrolnym. W tej grupie ORR wyniósł 80%.

Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) określa odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR), odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR) lub chorobę stabilną (ang. *stable disease*, SD). Dla wszystkich 32 pacjentów, którzy przyjęli lek, DCR wyniósł 43,8%. Wśród 15 pacjentów, dla których zaraportowano jakąkolwiek odpowiedź na leczenie, DCR wyniósł 93,3%.

Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) zdefiniowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub CR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Obliczona mediana DOR wyniosła 6,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo trwania odpowiedzi po 3 miesiącach wyniosło odpowiednio 88% oraz 44% po 12 i 24 miesiącach.

ORR w całej leczonej populacji w badaniu rejestracyjnym ZUMA-2 wyniósł 91%, natomiast mediana DOR 28,2 miesiąca (3-letni czas obserwacji). Nie odnaleziono informacji dotyczącej wartości DCR dla populacji badania rejestracyjnego leku Tecartus.

Podsumowując, uzyskany ORR oraz mediana DOR były niższe wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów badania klinicznego.

Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane zostało jako czas od daty podania leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Przeżycie całkowite oszacowano z wykorzystaniem danych z SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego. Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Tecartus w ramach programu lekowego, którzy otrzymali breksukabtagen autoleucel (N=32), daty zgonów były sprawozdane dla 9

osób (28,1%). Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=23; 71,9%).

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wyniosło 69% (95% CI: 54;88).

Z uwagi na fakt, iż w SMPT nie zareportowano żadnego przypadku progresji choroby, odstąpiono od oszacowania PFS.

W badaniu ZUMA-2 zgon został potwierdzony u 16 (27%) pacjentów w przypadku rocznego okresu obserwacji. Odsetek zgonów był więc nieco większy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów z badania rejestracyjnego (28% vs 27%). W badaniu rejestracyjnym mediana OS nie została osiągnięta dla rocznego okresu obserwacji oraz wyniosła 46,6 miesiąca dla 3-letniego okresu obserwacji. Mediana PFS wyniosła natomiast 25,8 miesiąca (3-letni okres obserwacji).

Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa opierała się na analizie występowania zaburzeń wg klasyfikacji układów i narządów. Analizę danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, którym według danych SMPT podano breksukabtagen autoleucel (N=29).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zareportowano u 6 (20,7%) pacjentów. Najwięcej odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń krwi i układu chłonnego (zareportowane u 3 pacjentów [10,3%]). Dodatkowo, u 2 pacjentów (6,9%) zgłoszono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Odnotowano również po 1 przypadku wystąpienia zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3,4%).

Zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 14 pacjentów (48%), z czego u 5 wystąpił w pierwszym punkcie kontrolnym, a u 9 w czwartym punkcie kontrolnym. CRS stopnia odnotowano u 5 badanych (17%). Nie zaobserwowano CRS stopnia 4. i 5. Średni czas do wystąpienia CRS wyniósł ok. 5 (zakres: 0; 17) dni.

Należy podkreślić, że istnieją ograniczenia analizy dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa technologii Tecartus, do których należą m.in. niewielka liczba pacjentów włączonych do programu lekowego oraz krótki czas ich obserwacji (dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego były dostępne jedynie dla 20 pacjentów), a także rozbieżności występujące między danymi zawartymi w SMPT a danymi z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego. Biorąc pod uwagę powyższe, dokonanie wiarygodnego zestawienia wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej u pacjentów w programie lekowym B.12.FM z wynikami badania rejestracyjnego nie jest możliwe.

Wnioski

Wyniki efektywności w praktyce klinicznej odbiegają od wyników badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tecartus. Nie przeprowadzono jednak formalnych analiz, które mogłyby dowodzić istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wyniosło 69%. W badaniu rejestracyjnym ZUMA-2 mediana OS nie została osiągnięta dla rocznego okresu obserwacji oraz wyniosła 46,6 miesiąca dla 3-letniego okresu obserwacji. Ze względu na fakt, iż w SMPT nie zareportowano żadnego przypadku progresji choroby u pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel odstąpiono od szacowania PFS (w badaniu rejestracyjnym mediana PFS dla 3-letniego okresu obserwacji wyniosła 25,8 miesiąca).

Odnotowano różnice między wynikami uzyskanymi przez pacjentów leczonych w programie lekowym oraz w badaniu rejestracyjnym w zakresie uzyskanego odsetka obiektywnych odpowiedzi – wyniósł on 37,5% u wszystkich pacjentów, którym podano lek (N=32) i 80% wśród pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie (N=15). Z kolei w populacji pacjentów badania rejestracyjnego ORR wyniósł 91%. Obliczona dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego mediana DOR wyniosła 6,3 miesiąca (12 pacjentów z odpowiedzią) i była znacznie mniejsza niż mediana DOR osiągnięta w badaniu rejestracyjnym, tj. 28,2 miesiąca (62 pacjentów z odpowiedzią).

Można przypuszczać, iż głównymi czynnikami wpływającymi na rozbieżności wyników pacjentów leczonych w ramach programu lekowego oraz badania rejestracyjnego leku Tecartus są: krótki okres obserwacji pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego (średni okres obserwacji od podania leku do ostatniego punktu kontrolnego wyniósł ok. 2,4 miesiąca) oraz niedojrzałość wyników spowodowana ciągłym procesem kwalifikacji.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu rejestracyjnym populacja pacjentów, którym podano lek była ponad dwukrotnie większa niż populacja pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (68 vs 32).

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu, na podstawie którego produkt leczniczy Tecartus został umieszczony na liście TLI, a następnie został objęty refundacją, dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 7 badań, z czego tylko jedno (główne badanie rejestracyjne ZUMA-2, NCT02601313) zostało zakończone. Wyniki zostały opublikowane jedynie w przypadku tego badania. Żadne z odnalezionych badań nie było/nie jest prowadzone w Polsce.

Przeprowadzono również przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 56 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że jedna z odnalezionych publikacji spełnia kryteria włączenia do przeglądu, odstąpiono jednak od jej opisu ze względu na fakt, iż została ona już uwzględniona w raporcie analitycznym dotyczącym leku Tecartus, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego, w ramach którego odnaleziono publikację Wang 2022, przedstawiającą wyniki z przedłużonego okresu obserwacji w badaniu rejestracyjnym ZUMA-2. Zaktualizowana analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmuje dane dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 35,6 miesiąca. Mediana OS wyniosła 46,6 miesiąca, mediana PFS 25,8 miesiąca, a ORR wyniósł 91%. Długoterminowe wyniki badania ZUMA-2 wskazują na utrzymanie skuteczności terapii breksukabtagenem autoleucelu w stosunku do wyników z pierwszego okresu obserwacji wynoszącego 12,3 miesiąca. W przedłużonym okresie obserwacji nie zidentyfikowano również żadnych nowych niepokojących danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.

3 PRZEDMIOT ANALIZY

3.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tecartus 0,4 – 2×10^8 komórek, dyspersja do infuzji, worek do infuzji zawierający ok. 68 ml dyspersji komórek; GTIN: 05909991460662
Substancja czynna	breksukabtagen autoleucel
Wskazanie rejestracyjne	W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK). ICD-10: C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
Wskazanie refundacyjne	Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) zgodnie z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia programu lekowego B.12.FM. ICD-10: C85.7
Dawkowanie	Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji. Docelowa dawka wynosi 2×10^6 żywych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg mc.) z maksymalnie 2×10^8 żywych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej. Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z MCL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.
Mechanizm działania	Produkt leczniczy stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19. Stanowi genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do zabijania docelowych komórek prezentujących CD19.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, przeciwnowotworowa terapia komórkowa lub genowa. Kod ATC: L01XL06
Status leku sierocego	TAK Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/19/2220 z 13.11.2019 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	14.12.2020 r.; EU/1/20/1492/001
Data objęcia refundacją w Polsce	01.09.2023 r.
Podmiot odpowiedzialny	Kite Pharma EU B.V. Tufsteen 1 2132 NT Hoofddorp Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Tecartus https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf oraz Rejestru Produktów Leczniczych URPL <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 11.03.2025].

Produkt leczniczy Tecartus (breksukabtagen autoleucel) od dnia 1 września 2023 roku podlega refundacji w programie lekowym B.12.FM. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH REFUNDOWANEJ TECHNOLOGII

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1 Charakterystyka programu lekowego

4.1.1. Kryteria populacji docelowej w programie lekowym

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu

Kryteria włączenia*
- Potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MCL). - Wiek 18 lat i powyżej. - Stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T. - Stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK). - Oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia. - Czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii. - Możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji breksukabtagenu autoleucelu.
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Okres ciąży lub karmienia piersią. - Aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe. - Aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc. - Aktywna hemoliza. - Aktywna koagulopatia. - Zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy. - Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN. - Zakażenie HIV. - Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. - Aktywna choroba autoimmunologiczna. - Pierwotny niedobór odporności. - Aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych. - Żywa szczepionka podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. - Obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid i fludarabina. - Nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19. - Wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).
Kryteria wyłączenia
Wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucelu.

* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> [dostęp: 12.03.2025].

Przedstawione kryteria nie różnią się od aktualnie obowiązujących według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 19.03.2025 r.²

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> [dostęp: 20.03.2025].

4.1.2. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Tabela 3. Monitorowanie leczenia w programie lekowym B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu

Treść programu lekowego (od 09.2023 r.)	Treść programu lekowego (od 04.2025 r.)
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T: 1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych; 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie INR, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu, h) oznaczenie stężenia D-dimerów; (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi); 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz; 4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 10) oznaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania breksukabtagenu autoleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T: 1) TK lub NMR lub PET-TK. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T: 1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych; 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie INR, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu, h) oznaczenie stężenia D-dimerów; (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi); 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz; 4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania breksukabtagenu autoleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. <i>Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</i> <i>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS (neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.</i> <i>Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</i> Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T: 1) TK lub NMR lub PET-TK. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

Różnice pomiędzy programami zaznaczono kursywą.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> [dostęp: 20.03.2025].

4.2 Populacja pacjentów objęta leczeniem

4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM., na dzień 27.03.2025 r. zakwalifikowano 32 pacjentów w okresie od 4 października 2023 r. do 23 grudnia 2024 r.

Komentarz analityków

Według danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ, lek podano dodatkowo dwóm pacjentom, którzy nie zostali sprawozdani w systemie SMPT. Pacjenci otrzymali lek w dniach 22.05.2024 r. oraz 7.08.2024 r. i wg stanu na dzień 27.03.2025 r. obaj żyją.

Według danych zawartych w SMPT, najkrótszy okres obserwacji pojedynczego pacjenta wyniósł 1 dzień, a najdłuższy ok. 11,6 miesiąca. Dla pacjentów, u których zaraportowano dane z przynajmniej jednego punktu kontrolnego (n=20) średni okres obserwacji od podania leku do ostatniego punktu kontrolnego wyniósł ok. 2,4 miesiąca (mediana 1,0 miesiąca).

Biorąc pod uwagę dane z SMPT oraz dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, spośród pacjentów zakwalifikowanych do programu leczenia otrzymało 32 chorych (jeden z zakwalifikowanych pacjentów na dzień odjęcia danych jeszcze nie otrzymał leku, a drugi zmarł przed jego podaniem). Poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Tecartus, dla których sprawozdano dane w systemie SMPT.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM. wg SMPT

Płeć	
Kobieta, n (%)	11 (34,4)
Męczyzna, n (%)	21 (65,6)
Wiek	
Mediana (min; max)	67 (43; 81)
Średnia (SD)	64,3 (9,4)
Wzrost	
Mediana (min; max) [cm]	175 (150; 189)
Średnia (SD) [cm]	171,7 (10,5)
Waga	
Mediana (min; max) [kg]	78,8 (39; 119)
Średnia (SD) [kg]	80,6 (16,8)
ECOG	
0, n (%)	8 (25)
1, n (%)	24 (75)
Status pacjenta	
Zakwalifikowany, n (%)	2 (6,3)
W toku, n (%)	23 (71,9)
Zakończony, n (%)	6 (18,8)
Do zakończenia, n (%)	1 (3,1)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Większość pacjentów zgłoszonych do programu stanowili mężczyźni (ok. 66%). Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lata – najmłodszy zakwalifikowany pacjent miał 43 lata, a najstarszy 81 lat. Stan sprawności większości pacjentów (75%) w momencie kwalifikacji został oceniony na 1 wg skali ECOG. 72% pacjentów jest w trakcie leczenia breksukabtagenem autoleucelu, a ok. 19% je zakończyło (stan na dzień 27.03.2025 r.).

Komentarz analityków

Zauważono rozbieżności pomiędzy danymi otrzymanymi z SMPT a danymi z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego. Dotyczą one m.in. informacji o zgonach pacjentów. Należy również zaznaczyć, iż 5 pacjentów, których dane wprowadzono do SMPT nie zostało zaraportowanych w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym.

Ponadto, w bazie SMPT nie zareportowano informacji o podaniu breksukabtagenu autoleucelu jednemu pacjentowi, podczas gdy zgodnie z informacją z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego pacjent ten otrzymał lek.

Rozbieżności pomiędzy danymi z SMPT a warunkami przedstawionymi w programie lekowym

Wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni do programu byli w wieku powyżej 18 r.ż., mieli histologicznie potwierdzonego chłoniaka z komórek płaszczka oraz stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK), co jest zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego. Również zareportowany w SMPT stan sprawności oceniony wg skali ECOG pokrywał się z kryteriami przystąpienia do leczenia. Spośród 32 zakwalifikowanych pacjentów, dla 8 (25%) nie podano informacji o tym, czy wystąpiła oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia.

Porównanie do populacji z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tecartus

W tabeli poniżej przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów włączonych do jednoramiennego badania rejestracyjnego dla leku Tecartus (ZUMA-2). Należy zaznaczyć, iż w dostępnych publikacjach brak jest informacji dotyczących wzrostu lub masy ciała pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Tabela 5. Charakterystyka populacji w badaniu ZUMA-2

Pacjenci, którzy otrzymali lek (N=68)	
Płeć	
Kobieta, n (%)	11 (16)
Mężczyzna, n (%)	57 (84)
Wiek	
Mediana (min; max)	65 (38; 79)
≥ 65, n (%)	39 (57)
ECOG	
0, n (%)	44 (65)
1, n (%)	24 (35)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Wang M., et.al., KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, N Engl J Med 2020; 382:1331-42 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914347> [dostęp: 08.05.2025]; EPAR Tecartus s. 61 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.05.2025].

Podsumowując, w badaniu ZUMA-2 w porównaniu z pacjentami włączonymi do programu lekowego, więcej uczestników stanowili mężczyźni (84% vs 66%), mediana wieku była nieco niższa (65 vs 67 lat) oraz u znacznie mniejszego odsetka pacjentów stan sprawności wg ECOG oceniono na 1 (35% vs 75%).

4.3 Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii

4.3.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

W bazie SMPT sprawozdano dane dla 32 (z 34) pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego. Spośród zakwalifikowanych osób, na dzień odcięcia danych (27.03.2025 r.), 2 nie otrzymały breksukabtagenu autoleucelu. Monitorowanie leczenia odbywało się na podstawie kolejnych punktów kontrolnych. Pierwsze podanie leku Tecartus w ramach programu lekowego B.12.FM. miało miejsce 09.11.2023 roku. Ostatni pacjent włączony do programu lekowego (stan na dzień 27.03.2025 r.) otrzymał lek 10.02.2025 roku.

Zakres liczby punktów kontrolnych, sprawozdawanych w ramach monitorowania pacjentów, mieścił się od 1 do 8. Dodatkowo, interwały pomiędzy kolejnymi wizytami u każdego pacjenta były inne. Odnotowane okresy pomiędzy kolejnymi wizytami pacjentów wahały się od 6 do 102 dni.

Dane SMPT były dostępne dla następujących punktów kontrolnych:

- pięć punktów kontrolnych – 5 z 32 pacjentów;
- cztery punkty kontrolne – 11 z 32 pacjentów;
- trzy punkty kontrolne – 14 z 32 pacjentów;
- dwa punkty kontrolne – 14 z 32 pacjentów;
- jeden punkt kontrolny – 20 z 32 pacjentów;

- jedynie kwalifikacja – 12 z 32 pacjentów.

Punkty kontrolne od 6 do 8 były dostępne tylko dla jednego pacjenta.

Niespójności między informacjami zawartymi w SMPT i w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym oraz odmienne czasy obserwacji pacjentów znacząco wpływają na ograniczenia analizy, a co za tym idzie niepewność interpretacji danych klinicznych.

Wyniki oceny efektywności terapii na podstawie danych SMPT

Efektywność terapii oceniano zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM. dotyczącymi monitorowania leczenia. Wskaźnik efektywności, który został wskazany w ww. programie dla breksukabtagenu autoleucelu, obejmował ocenę odpowiedzi na leczenie. Ponadto, dane przekazane przez NFZ umożliwiły ocenę skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Metodyka analizy danych dotyczących skuteczności terapii

Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.3.3/RStudio).

Zakres danych do przeprowadzenia analizy obejmował dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego Centrali NFZ.

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zostało zdefiniowane jako czas od daty podania leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) zdefiniowano jako czas od daty podania leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) zdefiniowano jako czas od początkowej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze) u pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną obiektywną odpowiedź (PR lub CR). Medianę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania odpowiedzi oszacowano zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera. Wszyscy pacjenci bez zdarzenia (zgodnie z przedstawionymi definicjami punktów końcowych) zostali ocenzeni w dniu ostatniej obserwacji.

Ograniczenia analizy:

- Włączanie pacjentów do programu lekowego w sposób ciągły wiąże się z dużą rozpiętością okresów obserwacji, co stanowi niepewność dotyczącą analizy i interpretacji wyników.
- W danych pozyskanych z SMPT oraz z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego występują niespójności dotyczące liczby pacjentów, którym podano lek oraz liczby zareportowanych zgonów.
- Interwały pomiędzy wizytami kontrolnymi są różne dla różnych pacjentów.
- Niewielka liczba pacjentów włączonych do programu lekowego oraz krótki czas ich obserwacji.

Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) został zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) spośród wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy przyjęli lek.

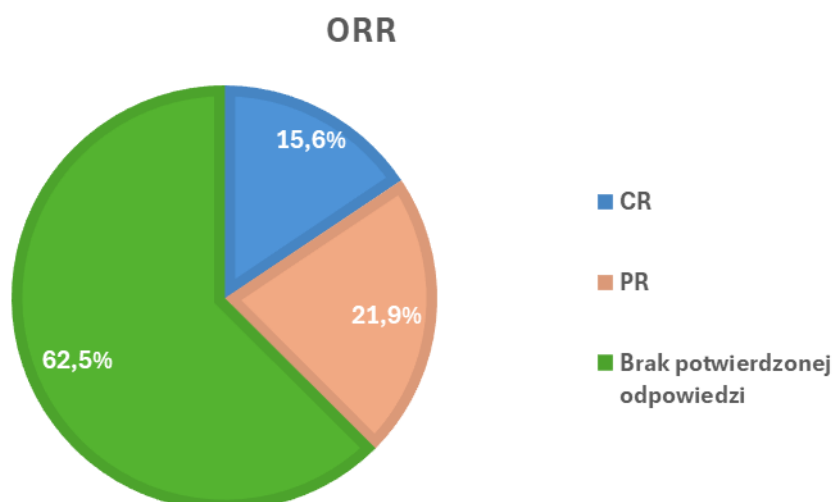
Zgodnie z danymi z SMPT oraz z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, spośród wszystkich 32 pacjentów, którym podano lek, 7 (21,9%) osiągnęło odpowiedź częściową, natomiast u 5 (15,6%) potwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie. Obliczony wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 37,5%.

Tabela 6. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	Breksukabtagen autoleucel (N=32)
ORR, n (%)	12 (37,5)
CR, n (%)	5 (15,6)
PR, n (%)	7 (21,9)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego.

Rysunek 1. przedstawia wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w populacji wszystkich pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel w programie lekowym B.12.FM.



Rysunek 1. ORR wśród wszystkich pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel w ramach programu lekowego B.12.FM.

* brak potwierdzonej odpowiedzi obejmuje pacjentów z chorobą stabilną, brakiem odpowiedzi na leczenie oraz brakiem informacji o odpowiedzi

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego.

Ocenę odpowiedzi na leczenie zareportowano w SMPT jedynie dla 15 pacjentów włączonych do programu lekowego. Z uwagi na krótki czas obserwacji, dla znacznej części populacji nie oceniono odpowiedzi na leczenie. Biorąc pod uwagę powyższe, ORR obliczono również dla populacji pacjentów, których odpowiedź poddano ocenie w którymkolwiek punkcie kontrolnym.

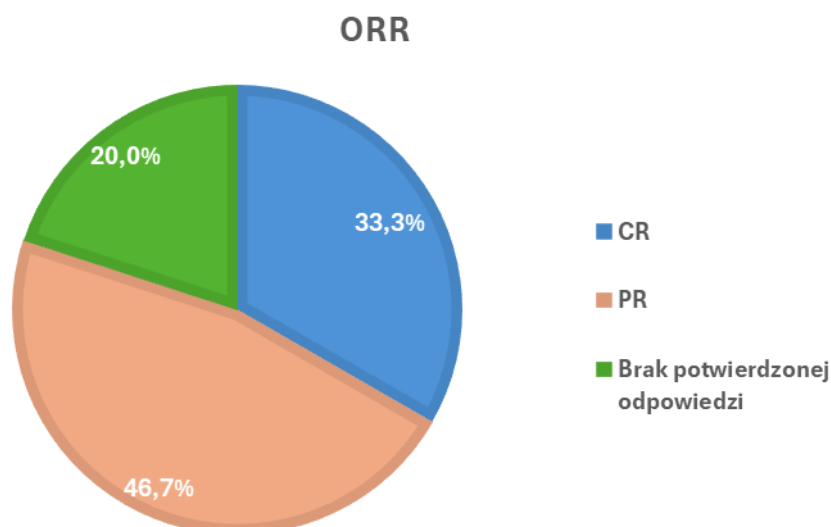
Spośród 15 pacjentów 7 (46,7%) osiągnęło odpowiedź częściową, a u 5 (33,3%) potwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie. W tej populacji pacjentów ORR wyniósł 80%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi	Brexukabtagen autoleucel (N=15)
ORR, n (%)	12 (80,0)
CR, n (%)	5 (33,3)
PR, n (%)	7 (46,7)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 2. przedstawia wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w populacji pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie.



Rysunek 2. ORR wśród pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM., u których oceniono odpowiedź na leczenie

* brak potwierdzonej odpowiedzi obejmuje pacjentów z chorobą stabilną oraz brakiem odpowiedzi na leczenie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) został zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (CR), częściową (PR) lub chorobą stabilną (SD) spośród wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy przyjęli lek.

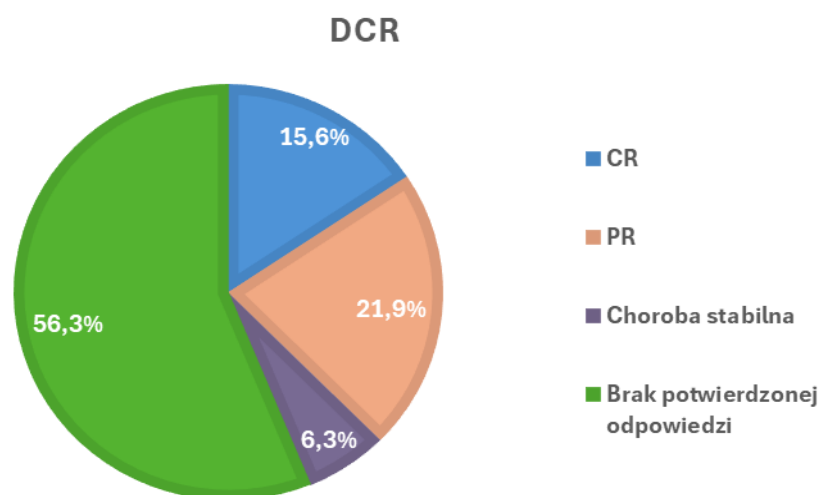
Zgodnie z danymi z SMPT oraz z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego, dla wszystkich 32 pacjentów, którym podano lek, obliczony wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 43,8%. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną wyniósł 6,3%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wśród pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel

Wskaźnik kontroli choroby	Breksukabtagen autoleucel (N=32)
DCR, n (%)	14 (43,8)
CR, n (%)	5 (15,6)
PR, n (%)	7 (21,9)
SD, n (%)	2 (6,3)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego.

Rysunek 3. przedstawia wskaźnik kontroli choroby w populacji wszystkich pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel w programie lekowym B.12.FM.



Rysunek 3. DCR wśród pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM.

* brak potwierdzonej odpowiedzi obejmuje pacjentów z brakiem odpowiedzi oraz brakiem informacji o odpowiedzi

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego.

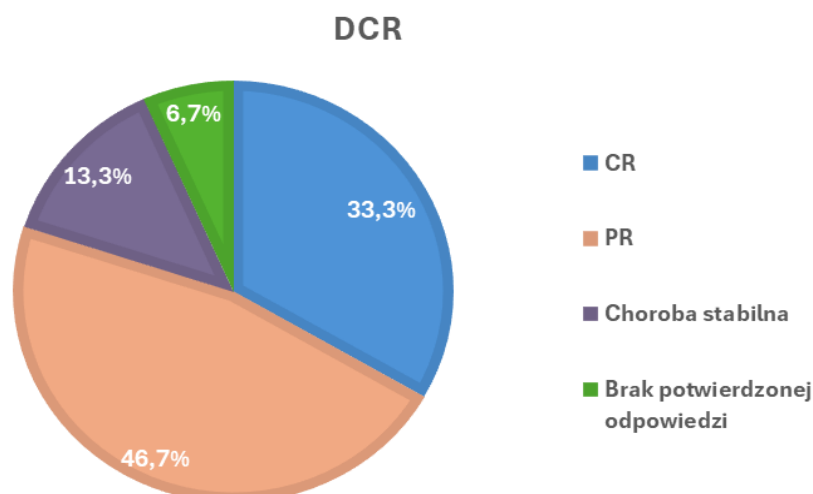
Wśród 15 pacjentów, dla których zaraportowano jakąkolwiek odpowiedź na leczenie, DCR wyniósł 93,3%. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną wyniósł 13,3%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wśród pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie

Wskaźnik kontroli choroby	Breksukabtagen autoleucel (N=15)
DCR, n (%)	14 (93,3)
CR, n (%)	5 (33,3)
PR, n (%)	7 (46,7)
SD, n (%)	2 (13,3)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Rysunek 4. przedstawia wskaźnik kontroli choroby w populacji pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie.



Rysunek 4. DCR wśród pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM., u których oceniono odpowiedź na leczenie

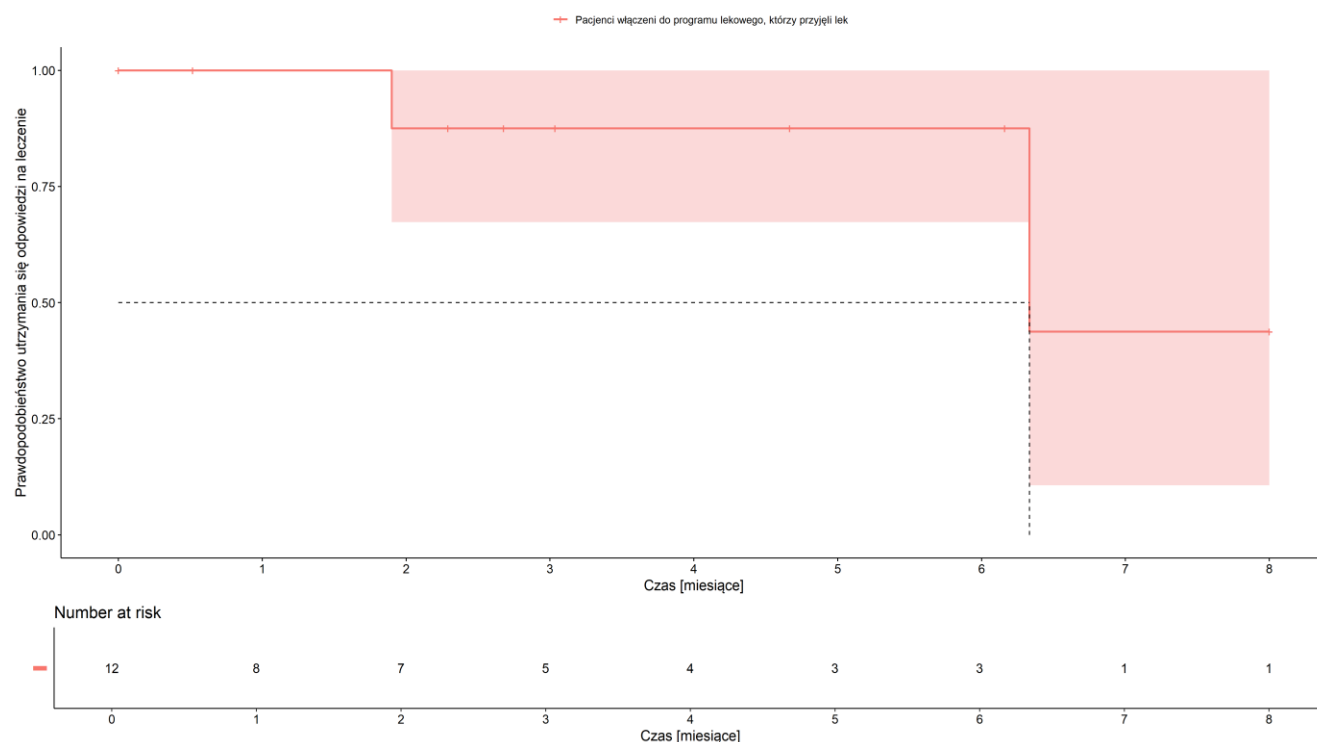
* brak potwierdzonej odpowiedzi obejmuje pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Dodatkowo, dla pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (PR lub CR) oszacowano czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Mediana DOR wyniosła 6,3 miesiąca. Prawdopodobieństwo trwania odpowiedzi po 3 miesiącach wyniosło odpowiednio 88% (95% CI: 67%; 100%) oraz 44% (95% CI: 11%; 100%) po 12 i 24 miesiącach.

Poniższy rysunek przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM.



Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.12.FM.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

W danych z SMPT wskazano, iż odpowiedź na leczenie była oceniana z wykorzystaniem różnych skal, tj. Grupy Roboczej z Lugano i 5-stopniowej skali Deauville (IA) lub IWG (ang. *International Working Group*). Zastosowanie odmiennych skal oceny pomiędzy różnymi pacjentami wpływa na niepewność oceny wyników związanych z odpowiedzią na leczenie breksukabtagenem autoleucelu.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (ZUMA-2)

W badaniu ZUMA-2 odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w całej leczonej populacji w przypadku 3-letniego czasu obserwacji wyniósł 91% (95% CI: 81,8; 96,7). Całkowitą odpowiedź na leczenie potwierdzono u 68% (95% CI: 55,2; 78,5) pacjentów. U 24% (95% CI: 14,1; 35,4) leczonych uzyskano odpowiedź częściową. Mediana DOR w badaniu rejestracyjnym wynosiła 28,2 miesiąca wśród 62 pacjentów z odpowiedzią. Nie odnaleziono informacji dotyczącej wskaźnika kontroli choroby (DCR) w badaniu rejestracyjnym leku Tecartus.

ORR u wszystkich pacjentów, którym podano lek w ramach programu lekowego wyniósł 37,5% (N=32), natomiast u pacjentów, u których oceniono odpowiedź na leczenie (N=15) 80%. Obliczona mediana DOR wyniosła 6,3 miesiąca. Podsumowując, odsetek obiektywnych odpowiedzi był mniejszy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów z badania rejestracyjnego. Mediana DOR również była niższa wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.

Komentarz analityków

Należy zwrócić uwagę na ograniczenie powyższej analizy związane z krótkim okresem obserwacji pacjentów włączonych do leczenia breksukabtagenem autoleucelu (średnia ok. 2,4 miesiąca). Zgodnie z zapisami programu

lekowego badania wykonywane w celu monitorowania skuteczności leczenia powinny być wykonywane co 3 miesiące.

Dodatkowo, wyniki badania rejestracyjnego ZUMA-2 dotyczą 3-letniego czasu obserwacji, natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego, badania w celu oceny odpowiedzi na leczenie wykonywane są przez okres maksymalnie 12 miesięcy od podania leku Tecartus.

Przeżycie całkowite (OS)

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia produktem leczniczym Tecartus w ramach programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali breksukabtagen autoleucel (N=32), daty zgonów były sprawozdane dla 9 osób (28,1%). Pacjentów, dla których nie odnotowano zdarzenia w postaci zgonu, poddano cenzurowaniu (n=23; 71,9%).

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu

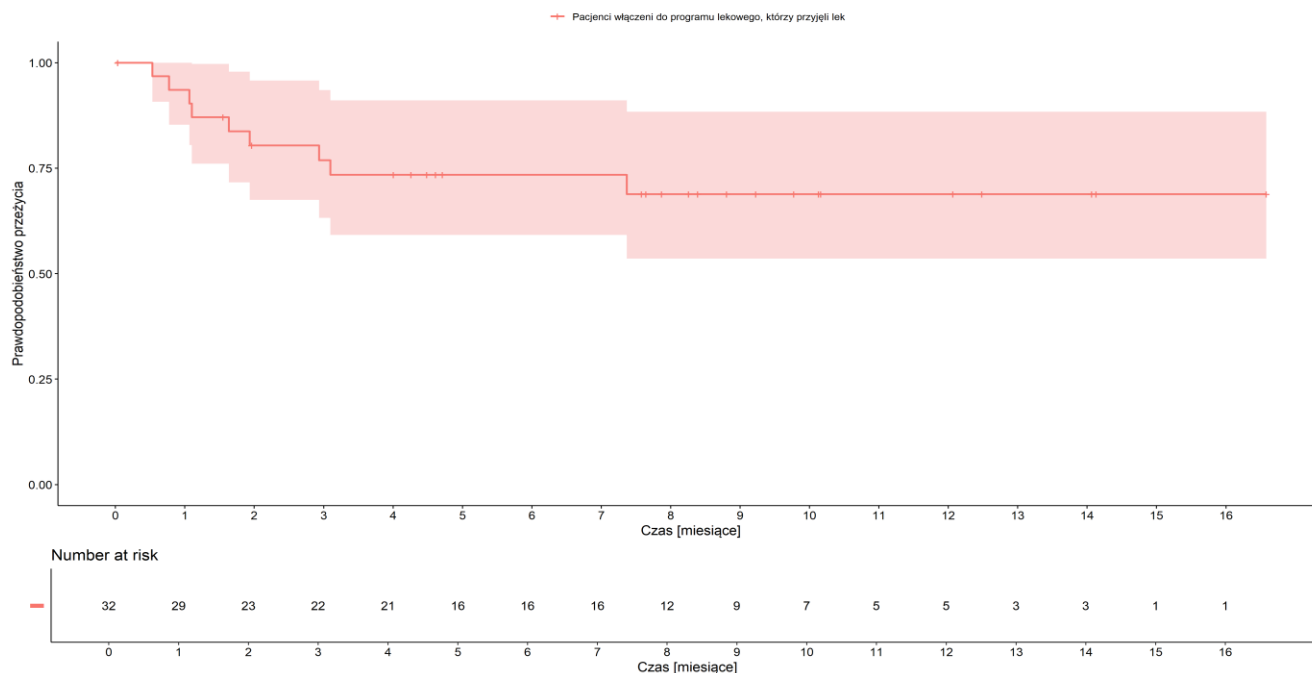
	Breksukabtagen autoleucel (N=32)
Zgony, n (%)	9 (28,1)
Cenzurowanie, n (%)	23 (71,9)
Mediana OS [miesiące]	NR
Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia, % (95% CI):	
w 3 miesiącu	77 (63; 94)
w 12 miesiącu	69 (54; 88)
w 24 miesiącu	69 (54; 88)

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wyniosło 69% (95% CI: 54;88). Spośród pacjentów, którzy zmarli najkrótszy czas od momentu podania leku do momentu zgonu wynosił 16 dni, natomiast najdłuższy ok. 7 miesięcy.

Poniższy rysunek przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali lek Tecartus.



Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.12.FM., którzy otrzymali breksukabtagen autoleucel

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków

Ciągła kwalifikacja oraz krótki czas obserwacji pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu w programie lekowym w znaczący sposób wpływają na wynik analizy przeżycia (mediana OS nie osiągnięto). W związku z powyższym należy spodziewać się, iż przedstawione powyżej wyniki mogą znacząco różnić się od wyników otrzymanych w przypadku dłuższego okresu obserwacji.

Porównanie do wyników badania rejestracyjnego (ZUMA-2)

W badaniu ZUMA-2 zgon został potwierdzony u 16 z 60 (27%) pacjentów w trakcie rocznego okresu obserwacji, a w programie lekowym u 9 z 31 (29%) pacjentów. Odsetek zgonów był więc nieco wyższy wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego niż w przypadku pacjentów z badania rejestracyjnego. W badaniu ZUMA-2 mediana OS nie została osiągnięta w trakcie rocznego okresu obserwacji. Z kolei podczas 3-letniego okresu obserwacji wyniosła ona 46,6 (95% CI: 24,9; NE) miesięcy. Mediana OS wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego nie została osiągnięta, natomiast wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia wyniósł 69% (95% CI: 54; 88).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Z uwagi na fakt, iż w SMPT nie zareportowano żadnego przypadku progresji choroby u pacjentów, którym podano breksukabtagen autoleucel w ramach programu lekowego B.12.FM., odstąpiono od szacowania PFS.

Wynik badania rejestracyjnego (ZUMA-2)

W badaniu ZUMA-2 w przypadku 3-letniego okresu obserwacji mediana PFS w całej leczonej populacji wyniosła 25,8 (95% CI: 9,6; 47,6) miesięcy.

4.4 Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

4.4.1. Analiza danych klinicznych na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, do leczenia breksukabtagenem autoleucelu w ramach programu lekowego B.12.FM., na dzień 27.03.2025 r. zakwalifikowano 32 pacjentów, w okresie od 4 października 2023 r. do 23 grudnia 2024 r. Według informacji zawartych w SMPT lek podano 29 pacjentom.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którym wg danych SMPT podano breksukabtagen autoleucel oraz u których zareportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów, w populacji pacjentów leczonych breksukabtagenem autoleucelu w programie lekowym B.12.FM.

Kategoria	Program lekowy B.12.FM.
	Breksukabtagen autoleucel (N=29)
Zgłaszane zdarzenia niepożądane, n (%)	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane:	6 (20,7)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3 (10,3)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (6,9)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (5,0)
Zaburzenia układu nerwowego	1 (3,4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (3,4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (3,4)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych pozyskanych z SMPT.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zareportowano u 6 (20,7%) pacjentów. Najwięcej odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń krwi i układu chłonnego (zareportowane u 3 pacjentów [10,3%]).

Zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS jakiegokolwiek stopnia zareportowano u 14 pacjentów (48%), z czego u 5 wystąpił w pierwszym punkcie kontrolnym, a u 9 w czwartym punkcie kontrolnym. CRS 3. stopnia odnotowano u 5 pacjentów (17%). Nie zgłoszono żadnego przypadku CRS stopnia 4. i 5. Średni czas do wystąpienia CRS wyniósł ok. 5 (zakres: 0; 17) dni.

Komentarz analityków

Należy zwrócić uwagę, iż do powyższej analizy włączono wszystkich pacjentów (n=29), którym wg danych SMPT podano lek. Dane z co najmniej jednego punktu kontrolnego były natomiast dostępne jedynie dla 20 pacjentów. Do ograniczeń analizy danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa należy również fakt, że wg systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego breksukabtagen autoleucel otrzymało dodatkowo 3 pacjentów, którzy nie zostali ujęci w SMPT. Ponadto, u 3 pacjentów uwzględnionych w SMPT nie zareportowano w pierwszym punkcie kontrolnym informacji dotyczących wystąpienia zaburzeń wg klasyfikacji układów i narządów (brak informacji czy zdarzenie niepożądane wystąpiło czy nie).

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące zgłaszanych zdarzeń niepożądanych zareportowanych w SMPT. Zgodnie z otrzymanymi danymi, u jednego z pacjentów, dla których zareportowano zaburzenia krwi i układu chłonnego, stwierdzono wystąpienie trombocytopenii, leukopenii, limfopenii oraz niedokrwistości. Dodatkowo, pacjent ten był zależny od przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych (KKP). U innego pacjenta, w ramach zaburzeń krwi i układu chłonnego, wystąpiła leukopenia, a u trzeciego pacjenta odnotowano trombocytopenię oraz niedokrwistość (dodatkowo zastosowano przetoczenie ubogoleukocytarne napromieniowanego koncentratu krwinek płytkowych (UNKKP)). Pacjent, u którego odnotowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania cierpiał na osłabienie łaknienia oraz odwodnienie (pacjent żywiony pozajelitowo). W ramach zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, u jednego z uczestników zgłoszono bóle mięśniowo-szkieletowe (nasilone bóle kostne). U pacjenta, u którego odnotowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania wystąpiła gorączka (pacjent był również osłabiony oraz wystąpiły hipotonia i hipoksja). U pacjenta z zaburzeniem układu nerwowego zaobserwowano stan splątania (obserwowano objawy ICANS stopnia 1., które początkowo dotyczyły próby pisma oraz zaburzeń nastroju). U obu pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia odnotowano duszność (u jednego z pacjentów podejrzewano CRS, pacjent ten doświadczył kołatań serca z dusznością i bólami w klatce piersiowej z promieniowaniem do pleców).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym (ZUMA-2)

Zgodnie z ChPL Tecartus, do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych leku należały: CRS (91%), zakażenia (55%) oraz encefalopatia (51%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały: zakażenia (28%), encefalopatia (26%) oraz zespół uwalniania cytokin (15%).

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 67% pacjentów. Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (34%) i encefalopatia (24%). Do najczęściej występujących hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (99%), leukopenia (98%), limfopenia (96%), małopłytkowość (65%) oraz niedokrwistość (56%).

Zgodnie z przedłużonym okresem obserwacji (3-letni okres obserwacji) zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 18 pacjentów (26%).

Komentarz analityków

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów oraz krótki okres obserwacji pacjentów, których dane sprawozdano w systemie SMPT, nie jest możliwe dokonanie wiarygodnego zestawienia wyników bezpieczeństwa ocenianej technologii stosowanej u pacjentów w programie lekowym z wynikami badania rejestracyjnego.

4.4.2. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)³, na dzień 13.05.2025 r., odnaleziono 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecartus. Zgodnie z odnalezionym komunikatem, w okresie kilku tygodni do kilku lat po leczeniu z zastosowaniem terapii CAR-T skierowanej przeciwko CD19 lub BCMA, zgłaszano występowanie wtórnych nowotworów złośliwych z limfocytów T, w tym nowotworów złośliwych z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR). W związku z powyższym zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁴, na dzień 13.05.2025 r., odnotowano łącznie 1 615 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem breksukabtagenu autoleucelu,

³ <https://www.gov.pl/web/urpl/produkty-lecznicze-abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-i-yescarta-terapije-car-t-skierowane-przeciwko-cd19-lub-bcma-ryzyko-wystapienia-wtornego-nowotworu-zlosliwego-z-limfocytow-t> [dostęp: 13.05.2025].

⁴ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 13.05.2025].

z czego 1 546 zakwalifikowano jako ciężkie (w tym 407 zgony). Odnotowane zdarzenia niepożądane dotyczyły najczęściej (>200 przypadków):

- zaburzeń układu immunologicznego (823 przypadków), w tym: zespół uwalniania cytokin (798) oraz limfohistiocytoza hemofagocytarna (38);
- zaburzeń układu nerwowego (801 przypadków), w tym: zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (496) oraz neurotoksyczność (185);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (520 przypadków), w tym: śmierć (132) oraz gorączka (129);
- infekcji i zakażeń (258 przypadków), w tym: sepsa (40) oraz infekcja (34);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (258 przypadki), w tym: zespół mielodysplastyczny (41) oraz rak płaskonabłonkowy skóry (35).

W bazie EudraVigilance⁵, na dzień 13.05.2025 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania breksukabtagenu autoleucelu u 1 029 pacjentów. Odnotowane działania niepożądane dotyczyły najczęściej (>100 przypadków):

- zaburzeń układu immunologicznego (628 przypadków), w tym: zespół uwalniania cytokin (615) oraz limfohistiocytoza hemofagocytarna (19);
- zaburzeń układu nerwowego (545 przypadków), w tym: zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (407) oraz neurotoksyczność (100);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (276 przypadków), w tym: śmierć (71) oraz zmęczenie (53);
- infekcji i zakażeń (134 przypadków), w tym: sepsa (22) oraz infekcja (21);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (129 przypadków), w tym: gorączka neutropeniczna (36) oraz pancytopenia (25).

W bazie VigiAccess⁶ prowadzonej przez WHO, na dzień 13.05.2025 r., odnaleziono 1 604 przypadków działań niepożądanych dotyczących stosowania breksukabtagenu autoleucelu. Najczęściej (>200 przypadków) odnotowywano:

- zaburzenia układu immunologicznego (848 przypadków), w tym: zespół uwalniania cytokin (824) oraz limfohistiocytoza hemofagocytarna (28);
- zaburzenia układu nerwowego (816 przypadków), w tym: zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (521) oraz neurotoksyczność (190);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (437 przypadków), w tym: gorączka (113) oraz śmierć (96);
- infekcje i zakażenia (231 przypadki), w tym: sepsa (36) oraz infekcja (30);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (228 przypadki), w tym: zespół mielodysplastyczny (37) oraz rak płaskonabłonkowy skóry (33).

⁵ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 13.05.2025].

⁶ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 13.05.2025].

5 ANALIZA DANYCH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH ALTERNATYWNYCH SPOSOBÓW POSTĘPOWANIA MEDYCZNEGO

5.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r.⁷ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, poza technologią Tecartus, we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczu (ICD-10: C85.7) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej (we wskazaniu „nowotwory złośliwe”): chlorambucyl, cyklofosfamid, hydroksykarbamid, melfalan, merkaptopuryna, tioguanina.
- w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85):
 - ibrutinib w monoterapii (w 2. lub kolejnych liniach leczenia);
- w ramach chemioterapii (ICD-10: C85.7):
 - bendamustyna – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii albo w przypadku chłoniaków z komórek płaszczu i wystąpienia wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii;
 - bleomycyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina (ICD-10: C85, w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe), hydroksykarbamid, ifosfamid, karboplatyna (ICD-10: C85), kladrybina, lenalidomid (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu), melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargaza, pleryksafor, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz kryteriami włączenia do programu lekowego B.12.FM., aby pacjent mógł zostać zakwalifikowany do leczenia breksukabtagenem autoleucelu musi być po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia systemowego, w tym po terapii inhibitorem BTK.

Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane w Polsce w tym wskazaniu substancje lecznicze tj. leki z kategorii chemioterapii oraz ibrutinib jako jedyny dostępny inhibitor BTK, nie wyłoniono właściwego komparatora dla ocenianej technologii.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> [dostęp: 20.03.2025].

6 DOWODY NAUKOWE

6.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące odnalezionych na stronie clinicaltrials.gov badań klinicznych z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu przedstawia Tabela 14., znajdująca się w załączniku 9.1.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu na stronie clinicaltrials.gov w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) odnaleziono 7 badań, z czego 1 (badanie rejestracyjne) ma status zakończonego. Wyniki na stronie clinicaltrials.gov zostały opublikowane jedynie w przypadku głównego badania rejestracyjnego (ZUMA-2, NCT02601313). Badanie NCT04880434 jest rozszerzeniem badania NCT02601313, w którym dodano kohortę obejmującą pacjentów z r/r MCL, którzy byli leczeni maksymalnie 5 wcześniejszymi schematami, ale nie otrzymali wcześniejszej terapii inhibitorem BTK. Badanie NCT05041309 dotyczy monitorowania pacjentów, którzy otrzymali różne dostępne terapie CAR-T, w tym breksukabtagen autoleucel. Żadne z odnalezionych badań nie było/nie jest prowadzone w Polsce, ponadto badanie NCT06253663 jest prowadzone jedynie w Japonii.

6.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Tecartus we wskazaniu: w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.03.2025 r., a zaktualizowano w dniu 13.05.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Tecartus (breksukabtagen autoleucel)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Do przeglądu systematycznego nie włączano badań opisanych w raporcie analitycznym dotyczącym leku Tecartus, opracowanym na potrzeby wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności na rok 2022⁸.

6.3 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 56 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że jedna⁹ z odnalezionych publikacji spełnia kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziona publikacja dotyczy badania rejestracyjnego ZUMA-2. Z uwagi na fakt, że publikacja ta została uwzględniona w raporcie analitycznym dotyczącym leku Tecartus, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI, opublikowanym 25 lutego 2022 r., odstąpiono od jej opisanie.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego, w ramach którego odnaleziono publikację Wang 2022¹⁰ przedstawiającą wyniki z przedłużonego okresu obserwacji w badaniu ZUMA-2 (data odcięcia danych: 24.07.2021 r.). Zaktualizowana analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmuje dane dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 35,6 (zakres: 25,9; 56,3) miesiąca. Poniżej przedstawiono wyniki opisane w ww. publikacji.

Łącznie, 68 pacjentów otrzymało breksukabtagenu autoleucelu. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ZUMA-2 był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły m.in. OS, PFS, DOR i minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*, MRD). Zgodnie z danymi przedstawionymi z przedłużonego okresu obserwacji, ORR w całej leczonej populacji wynosił 91% (95% CI: 81,8; 96,7), a wskaźniki CR i PR wynosiły odpowiednio 68% (95% CI: 55,2; 78,5) i 24% (95% CI: 14,1; 35,4). Dwudziestu pięciu pacjentów przeszło do CR po początkowej stabilnej chorobie lub PR (mediana czasu do konwersji odpowiedzi wyniosła ok. 2,3 miesiąca). Odpowiedzi były trwałe, a mediana DOR wynosiła 28,2 miesiąca wśród 62 pacjentów z odpowiedzią. W momencie odcięcia danych, 37% leczonych pacjentów pozostawało w ciągłej odpowiedzi (wszyscy z CR).

Mediana PFS w całej leczonej populacji wynosiła 25,8 (95% CI: 9,6; 47,6) miesiąca. U pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią była CR, PR i brak odpowiedzi, mediana PFS wynosiła odpowiednio 48,0, 3,1 i 2,3 miesiąca. Dodatkowa analiza potwierdziła że pacjenci, u których najlepszą odpowiedzią była CR, byli mniej narażeni na nawrót niż ci z PR lub brakiem odpowiedzi ($p < 0,0001$).

Mediana OS w całej leczonej populacji wynosiła 46,6 (95% CI: 24,9; NE) miesiąca. U pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią była CR, PR lub brak odpowiedzi, mediana OS odpowiednio nie została osiągnięta (NR) oraz wyniosła 16,3 i 8,5 miesiąca.

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)*. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 24/2022, Warszawa, 09.02.2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Tecartus_24_2022_BIP.pdf [dostęp: 20.03.2025].

⁹ Wang M., et.al., KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, *N Engl J Med* 2020; 382:1331-42 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914347> [dostęp: 19.03.2025].

¹⁰ Wang M., et.al., Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study, *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41(3): 555-569 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02370> [dostęp: 20.03.2025]

Spośród 19 pacjentów z oceną MRD w 6. miesiącu, 15 (79%) było MRD-ujemnych, z ORR wynoszącym 100%. Spośród czterech pacjentów MRD-dodatnich (21%), dwóch osiągnęło CR, jeden osiągnął PR, a jeden miał postępującą chorobę. W momencie odcięcia danych, mediany DOR, PFS i OS wśród pacjentów MRD-dodatnich wynosiły odpowiednio 6,1, 7,1 i 27,0 miesięcy, natomiast wśród pacjentów MRD-ujemnych mediany DOR, PFS i OS nie zostały osiągnięte.

W badaniu ZUMA-2 nie zaobserwowano żadnych nowych niepokojących danych dotyczących bezpieczeństwa przy dłuższej obserwacji. Jedynie 3% wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem będących przedmiotem zainteresowania (ang. *treatment-emergent adverse events of interest*) wystąpiło od poprzedniego punktu odcięcia danych, przy czym zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 18 pacjentów (26%), a stopnia ≥ 3 . u 14 (21%) pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany (ang. *adverse event*, AE) stopnia ≥ 3 . była neutropenia. Poważne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 7 pacjentów (10%). Od czasu poprzedniej analizy u żadnego pacjenta nie wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS) ani zespół lizy guza. Wystąpiły trzy nowe śmiertelne zdarzenia niepożądane (żadnego nie uznano za związane z breksukabtagenem autoleucelu): zakażenie *Salmonella* (początek 24,9 miesiąca po infuzji) i dwa wtórne nowotwory złośliwe (zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa; początek odpowiednio 25,2 i 37,5 miesiąca po infuzji).

6.4 Podsumowanie materiału dowodowego

W wyniku wyszukiwania informacji o badaniach klinicznych z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 7 badań, z czego tylko jedno (główne badanie rejestracyjne ZUMA-2, NCT02601313) ma status zakończonego. Wyniki zostały opublikowane tylko w przypadku tego badania. Żadne z odnalezionych badań nie było/nie jest prowadzone w Polsce, ponadto badanie NCT06253663 jest prowadzone jedynie w Japonii.

Spośród 56 publikacji odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, tylko jedna publikacja spełniła kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziona publikacja dotyczy badania rejestracyjnego ZUMA-2. Z uwagi na fakt, że została ona uwzględniona w raporcie analitycznym dotyczącym leku Tecartus, opracowanym w ramach tworzenia wykazu TLI i opublikowanym w 2022 roku, odstąpiono od jej opisanie. Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego, w ramach którego odnaleziono publikację Wang 2022, przedstawiającą wyniki z przedłużonego okresu obserwacji w badaniu ZUMA-2. Zaktualizowana analiza skuteczności i bezpieczeństwa obejmuje dane dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 35,6 miesiąca. Wyniki z przedłużonego okresu obserwacji badania ZUMA-2 wskazują na utrzymanie skuteczności terapii breksukabtagenem autoleucelu oraz utrzymanie akceptowalnego profilu bezpieczeństwa w stosunku do pierwszego okresu obserwacji (wynoszącego 12,3 miesiąca).

7 DANE Z INNYCH KRAJÓW

Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 publikacje, dotyczące analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których przedstawiono ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwo breksukabtagenu autoleucelu. Obejmowały one pacjentów z Francji i USA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego, w ramach którego odnaleziono 2 publikacje, z których jedna (Iacoboni 2022) przedstawia wyniki analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonej w 11 europejskich ośrodkach (Hiszpania, Holandia, Niemcy, Włochy), a druga (O'Reilly 2024), dane pochodzące z Wielkiej Brytanii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odnalezionych badań.

Tabela 13. Ocena efektywności na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach

Publikacja	Wyniki
O'Reilly 2024 Wielka Brytania Link	Metodyka: Do badania włączono kolejnych pacjentów z R/R MCL z 12 ośrodków CAR-T w Anglii (lub szkockiego odpowiednika) w okresie od lutego 2021 r. do czerwca 2023 r. Dane zostały wyodrębnione retrospektywnie z rejestrów elektronicznych w ramach ewaluacji krajowych usług zdrowotnych. Kwalifikacja do leczenia wymagała ECOG równego 0 lub 1, braku aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i ≥ 2 linii leczenia, w tym wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK. Populacja: Ze 119 zatwierdzonych do badania pacjentów, infuzji poddano 83 osoby. Mediana wieku pacjentów poddanych infuzji wynosiła 68 lat (zakres: 41; 78) z przewagą mężczyzn (60/83, 72%). Mediana liczby wcześniejszych linii wynosiła 2 (zakres: 2; 7). Wyniki (n=83): • Mediana obserwacji – 13,3 miesiąca. Skuteczność • Mediana OS – NR. • Prawdopodobieństwo OS w 6. i 12. miesiącu – 87% (95% CI: 76; 93) i 74% (95% CI: 62; 83). • Mediana PFS – 21 miesięcy (95% CI: 10; 1; NE). • Prawdopodobieństwo PFS w 6. i 12. miesiącu – 82% (95% CI: 71; 89) i 62% (95% CI: 49; 73). • ORR – 87%. • CR – 81%. Bezpieczeństwo • Częstość występowania CRS wynosiła 93% (12% w stopniu ≥ 3). Odnotowano jeden przypadek CRS stopnia 5. • Częstość występowania ICANS wynosiła 55% (22% w stopniu ≥ 3). • Neutropenię stopnia 3/4 i trombocytopenię stopnia 3/4 odnotowano odpowiednio u 59% i 60% w 1. miesiącu oraz u 25% i 31% w 3. miesiącu. • Śmiertelność bez nawrotu choroby (ang. <i>non-relapse mortality</i>, NRM) – zgłoszono 12 zdarzeń. Skumulowana częstość występowania NRM po 24 miesiącach wyniosła 25% (95% CI: 13; 45). Ograniczenia: • Niewielka próba.
Kambhampati 2023 USA Link	Metodyka: Łącznie 500 pacjentów otrzymujących breksukabtagen autoleucel w leczeniu R/R MCL z 84 ośrodków w USA w okresie 07.2020-12.2022 r. zostało prospektywnie włączonych do obserwacyjnej bazy danych w celu przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa. W analizie uwzględniono 446 pacjentów, z wyłączeniem pacjentów z wcześniejszą terapią komórkową bez przeszczepu, brakującymi danymi do analizy lub brakiem obserwacji. Populacja: Ogółem 67% (297/446) pacjentów nie spełniłoby kryteriów kwalifikacji do badania ZUMA-2, głównie z powodu upośledzenia czynności płuc (33%), upośledzenia czynności serca (21%), wcześniejszego nowotworu złośliwego (21%), niskiej liczby płytek krwi (20%) oraz braku wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK (18%). 60% pacjentów miało ≥ 65 lat. Wyniki (n=446): • Mediana obserwacji – 12,2 miesiąca. Skuteczność • Prawdopodobieństwo OS w 12 miesiącu – 75% (95% CI: 70; 79). • Prawdopodobieństwo PFS w 12 miesiącu – 62% (95% CI: 56; 70). • ORR – 91% (95% CI: 88; 92). • CR – 80% (95% CI: 76; 84). • DOR w 12 miesiącu – 68% (95% CI: 58; 70). Bezpieczeństwo • CRS ≥ 3. stopnia – odnotowano u 11% (95% CI: 8; 14) pacjentów.

Publikacja	Wyniki
	• ICANS ≥ 3. stopnia – odnotowano u 28% (95% CI: 24; 32) pacjentów. • Przedłużająca się neutropenia i małopłytkowość wystąpiły odpowiednio u 15% (95% CI: 12; 19) i 20% (95% CI: 16; 24) pacjentów. • NRM w 12 miesiącu – 9% (95% CI: 6; 12). Ograniczenia: • Dane przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego.
Wang 2023 USA Link	Metodyka: Retrospektywne badanie uwzględniające wszystkich pacjentów z R/R MCL z 16 ośrodków w USA, którzy w okresie od 1.08.2020 r. do 31.12.2021 r. przeszli leukaferzę z zamiarem późniejszego leczenia breksukabtagenem autoleucelu Populacja: Na dzień 31.12.2021 r. leukaferzę ukończyło 189 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres: 34; 89), przy czym 76% stanowili mężczyźni. Spośród wszystkich pacjentów, którzy przeszli leukaferzę, 149 (79%) nie spełniłoby kryteriów kwalifikacji do badania ZUMA-2 (m.in. z powodu braku wcześniejszej terapii inhibitorem BTK, n=24). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła trzy (zakres: 1; 10), a 77% miało progresję choroby po zastosowaniu inhibitora BTK. 21 pacjentów (11%) nie otrzymało infuzji breksukabtagenem autoleucelu (m.in. z powodu zgonu przed infuzją, n=9). Wyniki (n=168): • Mediana czasu obserwacji po infuzji wynosiła 14,3 (95% CI: 12,7; 15,9) miesiąca. Skuteczność • Mediana OS – NR (95% CI: 18,7; NE). • Prawdopodobieństwo OS w 6. i 12. miesiącu – 86% (95% CI: 79; 90) i 75% (95% CI: 67; 81). • Mediana PFS – 16,4 (95% CI: 12,7; NE) miesiąca. • Prawdopodobieństwo PFS w 6. i 12. miesiącu – 69% (95% CI: 61; 75) i 59% (95% CI: 51; 66). • ORR – 90% (95% CI: 84; 94). • CR – 82% (95% CI: 75; 88). • Mediana DOR – 17,2 (95% CI: 14,4; NE) miesiąca. • Prawdopodobieństwo NRM wynosiło 2,4% (95% CI: 0,8; 5,6) w 30. dniu, 4,8% w 90. dniu (95% CI: 2,2; 8,8) i 9,1% w 12. miesiącu (95% CI: 5,3; 14,1). • Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w PFS lub OS między pacjentami leczonymi wcześniej inhibitorem BTK i wcześniej nieleczonymi. Bezpieczeństwo • U pacjentów, którzy otrzymali wlew breksukabtagenem autoleucelu, częstość występowania CRS wynosiła 90% (8% w stopniu ≥ 3). U jednego pacjenta wystąpił CRS stopnia 5. • Częstość występowania ICANS wynosiła 61% (32% w stopniu ≥ 3). • Przedłużająca się znaczna niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia w 90. dniu wystąpiły odpowiednio u 5%, 11% i 18% pacjentów.
Iacoboni 2022 Europa Link	Metodyka: Do badania włączono wszystkich kolejnych pacjentów z R/R MCL, którzy przeszli aferzę przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu w 11 europejskich ośrodkach w Hiszpanii, Włoszech, Niemczech i Holandii, od rozpoczęcia Europejskiego Programu Wczesnego Dostępu (luty 2020 r.) do sierpnia 2021 r. Populacja: W okresie badania 39 pacjentów z R/R MCL poddano aferze w celu podania breksukabtagenu autoleucelu, z czego 33 otrzymało infuzję. Mediana wieku pacjentów poddanych infuzji wynosiła 67 lat (zakres międzykwartyłowy [IQR]: 62; 72). Wyniki dla pacjentów, którzy otrzymali breksukabtagen autoleucel (n=33): • Mediana obserwacji po infuzji komórek CAR-T wynosiła 10,1 (95% CI: 7,9; 11,5) miesiąca. Skuteczność • Prawdopodobieństwo OS w 6. i 12. miesiącu – 83% (95% CI: 71; 98) i 61% (95% CI: 41; 92). • Prawdopodobieństwo PFS w 6. i 12. miesiącu – 77% (95% CI: 64; 94) i 51% (95% CI: 31; 83). • ORR – 91%. • CR – 79%. Bezpieczeństwo • CRS – zaobserwowano u 91% pacjentów, z czego u 55% odnotowano ≥ 2. stopnia, a u jednego pacjenta (3%) ≥ 3. stopnia. • Zdarzenia neurologiczne – zaobserwowano u 64% pacjentów, z czego u 48% odnotowano ≥ 2. stopnia, a u 36% ≥ 3. stopnia. • Małopłytkowość ≥ 3. stopnia – po 1 miesiącu od infuzji odnotowano u 50% pacjentów, z czego u 16% utrzymała się do 3. miesiąca. • Neutropenia ≥ 3. stopnia – po 1 miesiącu od infuzji odnotowano u 47% pacjentów, z czego u 37% utrzymała się do 3. miesiąca. Ograniczenia: • Brak wyników dotyczących DOR. • Niewielka próba. • Krótki okres obserwacji. • Dane przedstawiono w postaci listu badawczego (ang. <i>research letter</i>).

Publikacja	Wyniki
Herbaux 2021 Francja Link	<u>Metodyka:</u> Wszyscy pacjenci z MCL zarejestrowani w DESCAR-T (francuski krajowy rejestr wszystkich pacjentów leczonych komórkami CAR-T) kwalifikowali się do niniejszego badania. Gromadzenie danych rozpoczęło w momencie podjęcia decyzji medycznej o leczeniu breksukabtagenem autoleucelu. Dane w badaniu pochodziły z okresu 7.01.2020 r. – 18.06.2021 r. Spośród 57 zarejestrowanych pacjentów, 47 otrzymało CAR-T. <u>Populacja:</u> • Liczba pacjentów – 47. • Mediana wieku pacjentów poddanych infuzji – 67 lat (zakres: 45; 79). • 93,6% pacjentów stanowili mężczyźni. • Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 2; 8). <u>Wyniki:</u> • Mediana obserwacji od podania CAR-T wynosiła 3,3 (zakres: 0; 12,6) miesiąca. <u>Skuteczność</u> • Mediana PFS – 5,3 miesiąca. • Prawdopodobieństwo PFS w 6.miesiącu – 57,9%. • ORR – 88%. • CR – 61,9%. <u>Bezpieczeństwo</u> • CRS zaobserwowano u 78,7% pacjentów, a ICANS u 48,9%. Przeniesienie na oddział intensywnej terapii było konieczne u 27,7% pacjentów, a mediana czasu hospitalizacji wynosiła 5 dni. • CRS lub ICANS $\geq$ 3. stopnia zaobserwowano u 4 pacjentów (8,5%), a u jednego pacjenta wystąpiły oba AE. • Spośród 47 pacjentów poddanych infuzji 5 zmarło, 4 z powodu postępującej choroby i 1 z powodu CRS stopnia 5. <u>Ograniczenia:</u> • Brak wyników dotyczących OS i DOR. • Niewielka próba. • Krótki okres obserwacji. • Dane przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego.

NR – nie osiągnięto; NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

8 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
NCT02601313	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02601313?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabnapisatage%20autoleucel&rank=5 [dostęp: 13.05.2025]
Wang 2020	Wang M., et.al., KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, N Engl J Med 2020; 382:1331-42 https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914347 [dostęp: 19.03.2025]
Wang 2022	Wang M., et.al., Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study, Journal of Clinical Oncology 2022; 41(3): 555-569 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02370 [dostęp: 20.03.2025]
Pozostałe publikacje	
ChPL Tecartus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.03.2025]
EPAR Tecartus	European Public Assessment Report Tecartus https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 11.03.2025]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 13.05.2025]
FDA FAERS	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 13.05.2025]
Herbaux 2021	Herbaux C., et.al., Kte-X19 in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, a "Real-Life" Study from the Descar-T Registry and Lysa Group, Blood 138 (2021); Supplement 1:743 https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/743/479987/Kte-X19-in-Relapsed-or-Refractory-Mantle-Cell [dostęp: 18.03.2025]
Iacoboni 2022	Iacoboni G., et.al., Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Blood Adv (2022); 6 (12): 3606–3610 https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/12/3606/484368/Real-world-evidence-of-brexucabtagene-autoleucel [dostęp: 24.03.2025]
Kambhampati 2023	Kambhampati S., et.al., Real-World Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) for Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): A CIBMTR Subgroup Analysis of High-Risk Characteristics, Blood 142 (2023); Supplement 1: 107-110 https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/107/502985/Real-World-Outcomes-of-Brexucabtagene-Autoleucel [dostęp: 18.03.2025]
NCT04162756	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04162756?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=6 [dostęp: 13.05.2025]
NCT04880434	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04880434?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=3 [dostęp: 13.05.2025]
NCT05041309	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041309?term=NCT05041309%20&rank=1 [dostęp: 13.05.2025]
NCT05776134	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776134?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=2 [dostęp: 13.05.2025]
NCT06253663	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253663?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=8 [dostęp: 13.05.2025]
NCT06553872	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06553872?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=1 [dostęp: 13.05.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2023 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r [dostęp: 12.03.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r [dostęp: 20.03.2025]
O'Reilly 2024	O'Reilly M.A., et.al., Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United Kingdom: A real-world intention-to-treat analysis, HemaSphere (2024); 8:e87 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hem3.87?msocid=2b55a2f92e3567223f7eb77b2f1d6625 [dostęp: 24.03.2025]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 13.05.2025]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 13.05.2025]
Wang 2023	Wang Y., et.al., Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium, Journal of Clinical Oncology 2023; 41 (14) https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01797#core-b24 [dostęp: 24.03.2025]

9 ZAŁĄCZNIKI

9.1 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 14. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących breksukabtagenu autoleucelu

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 1 and Cohort 2) (ZUMA-2) NCT02601313	2	Zakończone	Kolejna	09.11.2015	22.09.2023	22.09.2023	105	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02601313?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=5	10.09.2020 (aktualizacja: 14.01.2025)
Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3) (ZUMA-2) NCT04880434	2	Aktywne, nie rekrutuje	Kolejna (<6)	27.04.2021	26.11.2024	06.2025	90	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04880434?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=3	–
Phase 2 Open Label Randomized Study of Pirtobrutinib and Brexucabtagene Autoleucel in R/R MCL NCT06553872	2	Rekrutuje	Kolejna	23.08.2024	08.2029	08.2029	60	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06553872?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=1	–
Study of KTE-X19 in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma or Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (JKART-1) NCT06253663	2	Rekrutuje	Kolejna	18.03.2024	05.2027	05.2027	21	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253663?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=8	–
Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Brexucabtagene Autoleucel NCT05776134	–	Dostępne	bd	–	–	–	–	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776134?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=2	–
Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies (ZUMA-18) NCT04162756	–	Zatwierdzony do obrotu	Kolejna	–	–	–	–	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04162756?cond=mantle%20cell%20lymphoma%20&intr=brexucabtagene%20autoleucel&rank=6	–

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells NCT05041309	–	Rejestracja przez zaproszenie	–	15.12.2021	12.2040	12.2040	1000	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041309?term=NCT05041309%20&rank=1	–

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp:13.05.2025].

9.2 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tecartus w leczeniu MCL w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tecartus OR brexucabtagene autoleucl OR KTE-X19	149
#2	mantle cell lymphoma OR Lymphoma, Mantle-Cell OR MCL	19 343
#3	relapse OR refractory	953 370
#4	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 267 451
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	16

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tecartus w leczeniu MCL w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tecartus OR brexucabtagene autoleucl OR KTE-X19	9
#2	mantle cell lymphoma OR Lymphoma, Mantle-Cell OR MCL	1 293
#3	relapse OR refractory	60 451
#4	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized OR placebo OR clinical trials as topic OR randomly OR trial	1 853 247
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

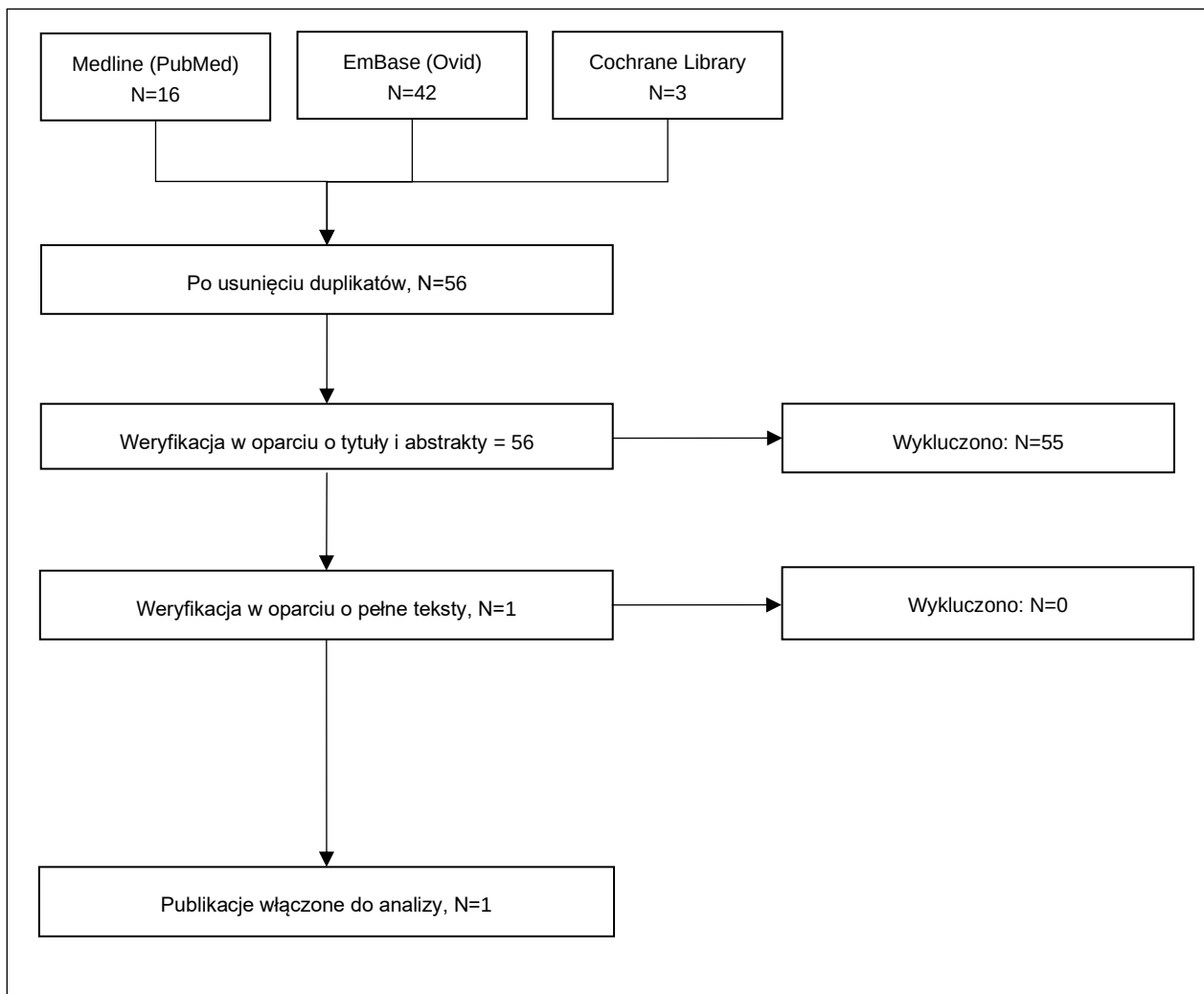
Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tecartus w leczeniu MCL w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af	2 550 134
#2	randomized controlled trial.af	1 228 478
#3	controlled clinical trial.af	483 088
#4	placebo.af	576 016
#5	clinical trials.af	671 304
#6	(mantle cell lymphoma OR Lymphoma, Mantle-Cell OR MCL).af	41 333
#7	(relapse or refractory).af.	654 539
#8	(Tecartus OR brexucabtagene autoleucl OR KTE-X19).af	885
#9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 363 817

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	6 AND 7 AND 8 AND 9	42

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

9.3 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Tecartus

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.