



**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).**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 24/2022  
Data ukończenia: 09.02.2022

---

## Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....	4
1.1	Przedmiot analizy .....	4
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	5
1.3	Ocena populacji docelowej.....	6
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych .....	6
1.5	Ocena siły interwencji.....	7
1.6	Ocena ekonomiczna.....	8
1.7	Ocena niepewności wnioskowania .....	9
2	PRZEDMIOT ANALIZY .....	10
2.1	Informacje podstawowe.....	10
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1.	Przeciwwskazania .....	12
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	13
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	13
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	13
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	15
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej .....	16
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	18
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	22
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	23
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	23
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	23
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	25
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	26
4.1	Szacowanie wielkości populacji .....	26
4.1.1.	Opis metodyki.....	26
4.1.2.	Wyniki oszacowań .....	26
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....	28
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	28
5.2	Opis badań .....	29
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	31
5.4	Ocena jakości badań.....	32
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	32
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	32
5.4.2.	Opis komparatora .....	32

---

5.4.3. Opis punktów końcowych .....	32
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	32
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	33
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	33
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	34
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	35
6.1 Ocena skuteczności klinicznej .....	35
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	39
6.3 Podsumowanie siły interwencji .....	44
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....	46
7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu.....	46
7.1.1. Założenia.....	46
7.2 Oszacowanie kosztów terapii .....	46
7.2.1. Założenia .....	46
7.2.2. Wyniki .....	46
7.2.3. Podsumowanie .....	47
7.3. Model farmakoekonomiczny .....	47
7.3.1. Założenia .....	47
7.3.2. Wyniki .....	48
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	50
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	51
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	54
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	55
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	55
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	55
8.3. Niepewność dodatkowych danych .....	55
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	55
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	55
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	56
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....	57
9.1. Populacja docelowa .....	57
9.2. Wskaźniki oceny efektywności .....	57
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	57
10. PIŚMIENNICTWO .....	58
11. ZAŁĄCZNIKI.....	59

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie / brexucabtagene autoleucel), we wskazaniu "Leczenie 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)".

Tecartus to produkt leczniczy terapii genowej zawierający autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie *ex vivo* przy użyciu wektora retrowirusowego kodującego chimerowy receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) anty-CD19 zawierający myszy jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. *single chain variable fragment*, scFv) anty-CD19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

Pojedyncze opakowanie stanowi worek do jednorazowej infuzji przeznaczony dla określonego pacjenta zawierający około 68 ml dyspersji limfocytów CAR-T anty-CD19, co umożliwia otrzymanie docelowej dawki wynoszącej  $2 \times 10^6$  żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała (zakres od  $1 \times 10^6$  do  $2 \times 10^6$  komórek/kg mc.) z maksymalną liczbą żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą  $2 \times 10^8$ .

### **Lek podawany jest jednorazowo.**

Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.

#### *Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)*

W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Tecartus należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z podawanych dożylnie cyklofosfamidu w dawce  $500 \text{ mg/m}^2$  i fludarabiny w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$ .

#### Premedykacja

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki.

#### Monitorowanie po infuzji

Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin (CRS), zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.

Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.

Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Produkt leczniczy Tecartus został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Lek posiada dodatkowo oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Data dopuszczenia do obrotu EMA: 2020-12-14.

Podmiot odpowiedzialny: Kite Pharma EU B.V.; Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Holandia.

Status leku sierocego: Tak.

---

Przeciwwskazaniami do stosowania leku Tecartus jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Cryosor CS10, chlorek sodu, albumina ludzka. Należy także uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

Diagnostyka przy kwalifikacji:

- 1) potwierdzony MCL za pomocą badania cytogenetycznego FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ);
- 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- 3) Oznaczenie stężenia immunoglobuliny IGg;
- 4) ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);
- 5) ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);
- 6) ocena funkcji serca (ECHO oraz EKG);
- 7) ocena funkcji płuc (spirometria, saturacja krwi tlenem mierzona pulsoksymetrem);
- 8) badanie serologiczne (przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Tecartus należy wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV);
- 9) wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN (CT lub NMR);
- 10) test ciężarowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

**Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL)** to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Pierwotnym zaburzeniem cytogenetycznym jest w zdecydowanej większości przypadków translokacja t(11;14) i związana z nią nadekspresja cykliny D1. Są one przyczyną głębokich zaburzeń cyklu komórkowego, które stosunkowo szybko doprowadzają do powstania wtórnych zaburzeń cytogenetycznych warunkujących oporność na immunochemioterapię. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w  $\mu$ l. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) oraz typu nowotworu. Według informacji podanych w publikacji Wang 2020, pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK, mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, w tym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (np.: ibrutynib). Jedynie amerykańskie wytyczne odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji zalecając przedmiotowy produkt leczniczy, nie wskazując przy tym żadnej alternatywnej technologii. Jednakże jako alternatywę dla terapii ocenianej, na podstawie zebranych informacji z wytycznych klinicznych, przyjęto: lenalidomid  $\pm$  rytuksymab, tamsyrolimus  $\pm$  chemioterapia/rytuksymab, bortezomib  $\pm$  chemioterapia oraz chemioterapię ratunkową, które są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta.

Agencja kilkakrotnie poddawała ocenie różne technologie do zastosowania w chłoniaku z komórek płaszczka. Populacją zbliżoną do przedmiotowej, był pacjent z MCL, po 4 liniach leczenia, w tym po zastosowaniu w ramach III linii leczenia ibrutynibu, dla którego wnioskowano o finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych (RDTL) (opinie pozytywne zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji). Opiniując zasadność refundacji leku Imbruvica (ibrutynib) i Revlimid (lenalidomid), Prezes Agencji nie rekomendował ich finansowania w ramach programów lekowych. Natomiast Rada Przejrzystości uznała finansowanie ibrutynibu za niezasadne w 2016 r. oraz zasadne w 2018 r. (zmiana stanowiska w oparciu o zaktualizowane dowody), natomiast finansowanie lenalidomidu za zasadne (2019 r.). Ponadto należy wskazać, że zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wypowiedzieli się w 2019 r. za finansowaniem w ramach RDTL ibrutynibu w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka.

---

Analizowane wskazanie dotyczy pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia, w tym z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona należy więc mieć na uwadze, że większość wcześniejszych ocen dotyczyło populacji szerszej niż oceniana lub populacji na innym etapie choroby. Jedynie ostatnie zlecenie dla zastosowania w ramach RDTL leku Revlimid (lenalidomid), dotyczyło pacjenta po m.in. terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona czyli ibrutynibem.

Produkt leczniczy Tecartus w tym samym wskazaniu pojawił się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ, w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, refundowany jest szereg leków w tym m.in.: rytuksymab, bendamustyna, cisplatyna. Można również uznać, iż pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczą, po nieskuteczności terapii z zastosowaniem inhibitora BTK mają obecnie dostęp w ramach RDTL do terapii lenalidomidem. Dodatkowo w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne są preparaty w zastosowaniu jako BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie podtrzymujące) oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne jest leczenie konsolidujące allo-HSCT (wskazywane jako opcja wyłącznie dla młodszych pacjentów).

Bortezomib nie jest refundowany dla pacjentów z oporną lub nawrotową postacią MCL, gdyż jest refundowany wyłącznie dla pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL. Temsyrolimus oraz wenetoklaks również wskazywane w wytycznych jako opcje leczenia dla pacjentów z opornym/nawrotowym MCL są refundowane w Polsce, ale nie w analizowanym wskazaniu.

Analizując dostępne opcje terapeutyczne z intencją wyleczenia należy wskazać, że obecnie jest możliwe uzyskanie finansowania lenalidomidu w ramach procedury RDTL oraz przejście kwalifikacji do procedury przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Pozostałe technologie wskazywane przez wytyczne nie są możliwe do zrealizowane w ramach NFZ.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Uwzględniono ponadto opinię eksperta pochodzącą z raportu (analizy weryfikacyjnej) opracowywanego przez AOTMiT. Na podstawie zebranych danych trudno jest oszacować liczbę pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w Polsce, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do zastosowania produktu Tecartus.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 232 osoby (wariant maksymalny: 300, wariant minimalny: 140).

Należy pamiętać, że ze względu na specyfikę produktu Tecartus (terapia genowa CAR-T) produkt ten może być podawany chorym wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony personel. Decyzją ministra zdrowia od 1 września 2021 r. terapia CAR-T jest refundowana we wskazaniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B u dzieci i dorosłych do 25. roku życia (lek Kymriah). Z odnalezionych informacji wynika, że obecnie 4 ośrodki w Polsce przeszły certyfikację do stosowania terapii CAR-T. Z uwagi na powyższe, liczebność populacji docelowej będzie limitowana dostępnością ośrodków w Polsce przygotowanych do podawania leku Tecartus. Dodatkowo, wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, czego nie uwzględniono przy oszacowaniach populacyjnych.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę węższą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tecartus (ZUMA-2) jest jednoramiennym, niekontrolowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność KTE-X19 w dwóch kohortach zależnych od dawki w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą. Przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej zostało uznane za dopuszczalne wg wcześniejszej opinii naukowej. W fazie początkowej (screening) główna kohorta (kohorta 1) obejmowała 80 pacjentów przypisanych do leczenia KTE-X19 w docelowej dawce  $2 \times 10^6$  komórek CAR T anty-CD19 / kg. Dodatkowych dziesięciu pacjentów włączonych do kohorty 1 otrzymało Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Siedemnaście osób zostało włączonych do kohorty 2 i otrzymało  $0,5 \times 10^6$  komórek CAR T anty-CD19 / kg.

---

Jakość badania rejestracyjnego ZUMA-2 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt, jednakże zidentyfikowano wiele niepewności, które mogą wpływać na pewność oszacowań przedstawionych w badaniu.

Zidentyfikowano między innymi ograniczenie związane z reprezentatywnością populacji badanej, z uwagi na fakt, że autorzy badania zdefiniowali pierwszych 60 pacjentów leczonych KTE-X19 (zestaw analizy inferencyjnej) jako pierwotną populację, która będzie stanowić podstawę do testowania hipotez statystycznych dotyczących skuteczności, co wg. Komisji ds. Produktów Leczniczych jest sprzeczne z zasadą ITT i sprawia, że populacja pierwotnej analizy nie jest wyraźnie reprezentatywna dla populacji zewnętrznej. W związku z tym ocena EMA skupiła się na danych dla pełnej populacji FAS (ang. full analysis set), uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani leukaferazie. Ponadto EMA wskazuje, że populacja jest wysoce dobrana pod względem stanu sprawności wg ECOG.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r., który został zaakceptowany w kontekście niekontrolowanego badania. Dodatkowo, drugorzędowe punkty końcowe obejmują punkty końcowe typowe dla badań onkologicznych, takie jak przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, wystąpienie zdarzeń niepożądanych a także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

CHMP wyraziło obawy w stosunku do sposobu definiowania historycznego wskaźnika kontroli ORR i jego reprezentatywność dla badanej populacji, na podstawie którego stawiana była hipoteza badania. W szczególności pozostało niejasne, w jaki sposób heterogeniczność między badaniami w metaanalizie, na podstawie której wskaźnik został określony, wpłynęła na oszacowanie połączonego ORR. Ponadto podano ograniczone szczegóły dotyczące protokołu wyszukiwania publikacji wyłączonych z metaanalizy. Biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości, CHMP wskazała, że badana populacja może obejmować większy odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do allo-SCT w standardowym ośrodku opieki, dla którego wyniki kohorty historycznej mogą nie być reprezentatywne.

EMA wskazuje, że dostępne dane są niekompletne ze względu na niepewności, które nie zostały uwzględnione w udostępnionych danych, wynikające z krótkiego czasu trwania obserwacji i ograniczonej wielkości próby. Dlatego też podmiot odpowiedzialny z uwagi na warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Tecartus zobowiązany jest do przedłużenia dalszych szczegółowych danych odnoszących się m.in. do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa produktu. Jednocześnie wzięto pod uwagę, że korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego terapii zaawansowanej (ang Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) przeważają nad ryzykiem związanym z powyższymi niepewnościami. Z tego powodu EMA udzieliła pozwolenia na rejestrację produktu Tecartus w trybie warunkowym.

## 1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Tecartus oceniano u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anti-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutynib lub akalabrutynib). Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie.

Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus w docelowej dawce  $2 \times 10^6$  komórek CAR T anty-CD19 / kg. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferazie.

W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

W analizie pełnego zbioru, przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty przystąpienia do badania (tj. daty wykonania leukaferazy) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta (rama czasowa: 36 miesięcy obserwacji).

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej VAS. Badanie kwestionariuszem EQ-5D wykazało, że we wszystkich 5-ciu domenach w ocenie pacjentów kryteria w skali EQ-5D mają niższą wartość w 4 tygodniu obserwacji niż w trakcie kwalifikacji do badania i wracają do zbliżonych wartości wyjściowych w 6 miesiącu. W wizualnej skali analogowej (VAS) EQ-5D mediana wyniku

---

wyjściowego wyniosła 85,0 (zakres: 75 do 95) po 4 tygodniach 78,0 (zakres: 60 do 89), z medianą 83,0 (zakres: 70 do 92) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 80 do 95) w 6 miesiącu.

Analiza danych z badania ZUMA-2 dla daty odcięcia 31.12.2019 (po 36 miesiącach obserwacji) wykazała, że mediana PFS przy użyciu oceny centralnej wg klasyfikacji Lugano dla populacji ITT wyniosła 16,2 miesiąca (95%CI: 9,9; NE), obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. wyniosła 84%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W momencie odcięcia danych najdłużej trwająca odpowiedź na leczenie wynosiła 35 miesięcy.

W rekomendacji NICE 2021 przedstawiono informację, że Komitet oceniający odnotował widoczną fazę *plateau* na krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Jednak. Evidence Review Group (ERG) zaznaczyła, że począwszy od 12 miesiąca, na wykresy KM wpływ miała cenzura danych (tj. osoby, u których przeżycie jest nieznane poza punktem, w którym zostały ocenzone). W związku z tym, szacunki dotyczące przeżycia powyżej 12 miesięcy były wysoce niepewne. Komisja stwierdziła, że leczenie autologicznymi komórkami CD3 + transdukowanymi anty-CD19 jest klinicznie skuteczne, ale korzyści nie można określić ilościowo ze względu na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia oraz brak danych z badań porównawczych ze standardową opieką.

Leczenie KTE-X19 w badaniu ZUMA-2 wiązało się z dużą częstością występowania zdarzeń niepożądanych/działań niepożądanych (AE/ADR), a znaczna część AE/ADR miała nasilenie  $\geq 3$  stopnia i/lub była zaliczana do ciężkich AE/ADR:

- u wszystkich 82 pacjentów leczonych w badaniu ZUMA-2 KTE-X19 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane,
- łącznie u 98% pacjentów z obu badanych kohort zaobserwowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE). Wśród najczęstszych TEAE dowolnego stopnia zgłoszonych u >20% pacjentów były: gorączka (93%), niedociśnienie (56%), dreszcze (39%), drżenie (38%), niedotlenienie (37%), niedokrwistość (34%), zmniejszenie liczby leukocytów (33%), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), tachykardia (30%), zmęczenie (29%), ból głowy (27%), zmniejszenie liczby płytek krwi (27%), encefalopatia (26%), hipoalbuminemia (26%), stan splątania (24%), hiponatremia (24%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (23%), hipofosfatemia (22%), nudności (22%), duszności (21%),
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE) stopnia  $\geq 3$  zgłaszało 79% pacjentów w kohorcie 1 i 71% pacjentów w kohorcie 2, a TEAE stopnia 5. wystąpiło u 1 pacjenta w kohorcie 1,
- ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 osób (71%) w kohorcie 1 i u 8 osób (57%) w kohorcie 2,
- trzech pacjentów (4%) zmarło z powodu AE, w tym: jeden przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą, ale niezwiązany z KTE-X19, kolejny przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą i KTE-X19 – kohorta 1; trzeci pacjent zmarł na skutek wcześniejszego stanu chorobowego, który nie został uznany za związany z badanym leczeniem – kohorta 2,
- żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Istotne zidentyfikowane zdarzenia niepożądane to: CRS, neurotoksyczność, cytopenie, infekcje, hipogammaglobulinemia. Łącznie w obu kohortach u zdecydowanej większości pacjentów występowały CRS (91% pacjentów) i zdarzenia neurologiczne (68% pacjentów). U znacznej części pacjentów raportowano również trombocytopenię (70%), neutropenię (85%) lub niedokrwistość (66%). Około połowa pacjentów cierpiała na epizod infekcyjny, a około 16% pacjentów miało hipogammaglobulinemię.

Istnieją pewne potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem tego produktu: wtórne nowotwory złośliwe, immunogenność, RCR (zakażenia wirusowe, ang. replication competent virus), zespół lizy guza i wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus Host Disease). Ocena ryzyka wystąpienia tych zdarzeń będzie stanowiła część działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania terapii lekiem Tecartus opisanych w RMP (Risk Management Plan). W Kohorcie 1 wystąpił jeden przypadek zespołu rozpadu guza, który ustąpił po leczeniu rasburykaza.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Tecartus dla jednego pacjenta wynosi ok.                      Zgodnie z ChPL, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecartus, niezbędnym etapem jest



---

przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu i fludarabiny w podaniu dożylnym. **Oszacowany koszt powyższego schematu chemioterapii wynosi 921 PLN.** Należy podkreślić, że ze względu na brak refundacji cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu oraz braku refundacji fludarabiny w postaci dożylnej w Polsce, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

**LĄCZNIE KOSZTY TERAPII JEDNORAZOWEJ NA JEDNEGO PACJENTA:** ██████████

Przy uwzględnieniu oszacowanej średniej wielkości populacji, tj. 232 pacjentów (min 140, max 300), roczne koszty refundacji wahają się ██████████

W związku z ograniczeniami, wynikającymi z przedstawionych w analizie danych (w szczególności w zakresie przeżycia, osiągnięcia trwałej remisji, profilu oraz czasu wystąpienia możliwych zdarzeń niepożądanych), odstąpiono od przeprowadzania analizy kosztu-użyteczności/ kosztowej efektywności wraz ze wskaźnikami inkrementalnymi (odpowiednio ICUR/ ICER) w ramach niniejszej oceny.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne agencji HTA (NICE, SMC, CADTH) oraz jedną publikację (Simons 2021) z USA. W oszacowaniach ICER (rozumiany jako wysokość kosztu leczenia względem ilości życia skorygowanej o jakość [ICUR]) wynosił w NICE 46 898 GBP/QALY, w SMC 49 711 GBP/QALY, w CADTH 89 557 \$ kanadyjskich/QALY, a w publikacji z USA 31 985\$/QALY. Wszystkie dokumenty przeprowadziły porównanie produktu leczniczego Tecartus vs standardową terapią. Wymienione wyżej analizy bazowały na heterogenicznych założeniach, co skutkuje istotnymi rozbieżnościami w zakresie oszacowanego inkrementalnego kosztu za 1 QALY.

Powyższe oszacowania należy zatem traktować jako orientacyjne i lokować w określonym kontekście systemu opieki zdrowotnej.

## **1.7 Ocena niepewności wnioskowania**

Przedstawione w analizie dane charakteryzują się wysoką niepewnością. Szczególnie wrażliwym punktem są oszacowania dotyczące skuteczności terapeutycznej w dłuższym horyzoncie obserwacji (tj. powyżej 12 miesięcy od podania terapii) co w istotny sposób warunkuje oszacowania dotyczące efektywności kosztowej stosowanej technologii. Oszacowania przedstawione w analizach HTA innych autorów w sposób istotny różnią się założeniami oraz przedstawionymi wynikami. W ocenie NICE (2021) sugeruje się, iż śmiertelność u pacjentów, którzy zastosowali leczenie, będzie wyższa niż w populacji generalnej nawet w przypadku pełnego wyleczenia. Nieznane jest również to, czy osoby po leczeniu (w tym wyleczeniu) wykazują podobną użyteczność stanów zdrowia co osoby w pełni zdrowe. Warunkuje to dodatkową niepewność związaną z QALYG.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Tecartus, Dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 × 10 <sup>6</sup> komórek, worek do jednorazowej infuzji przeznaczony dla określonego pacjenta zawierający ok. 68 ml dyspersji komórek
<b>Substancja czynna</b>	autologiczne transdukowane anti-CD19 komórki CD3-dodatnie
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą (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), C85.7
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony MCL:</li> </ul> <p>MCL charakteryzuje się heterogennością obrazu klinicznego i fenotypu. Postać klasyczna MCL pochodzi z limfocytów B z niezmutowanym lub minimalnie zmutowanym genem dla IGHV i wykazuje ekspresję SOX11.</p> <p>Klasyczny MCL jest zlokalizowany głównie w węzłach chłonnych i innych okolicach pozawęzłowych, a dodatkowe zmiany molekularne/genetyczne prowadzą do rozwoju agresywnych postaci blastoidnych i pleomorficznych.</p> <p>Opisano również wariant białaczkowy, z reguły bez limfadenopatii, natomiast z często występującymi splenomegalią, zajęciem szpiku i krwi obwodowej. W przeciwieństwie do klasycznego MCL wariant ten nie wykazuje ekspresji SOX11, pochodzi z komórek B ze zmutowanym genem IGHV i charakteryzuje się indolentnym przebiegiem klinicznym. Należy jednak pamiętać, że u chorych z wariantem indolentnym MCL mogą wystąpić wtórne zaburzenia genetyczne, często dotyczące genu TP53 i prowadzące do progresji w bardzo agresywną postać choroby.</p> <p>Większość MCL charakteryzuje się obecnością translokacji t(11;14) (q13;q32) skutkującej powstaniem genu fuzyjnego IGH-CCND1, co prowadzi do nadekspresji cykliny D1. Zdarza się, że mimo typowych cech morfologicznych i immunofenotypowych dla MCL, obserwuje się brak ekspresji cykliny D1 i rearanżacji IGH-CCND1. Nie wyklucza to rozpoznania MCL, ponieważ około połowa przypadków MCL bez ekspresji cykliny D1 ma rearanżację genu CCND2. Immunohistochemiczne oznaczenie ekspresji SOX11 jest również pomocne w ustaleniu rozpoznania w rzadko występujących przypadkach MCL bez ekspresji cykliny D1.</p> <p>Poza rearanżacją genów CCND1 i CCND2 w MCL dochodzi do wielu wtórnych zmian genetycznych, takich jak delecja 9p21 (CDKN2A), mutacje punktowe lub delecja RB1 a bo TP53 oraz delecja ATM. Mutacje NOTCH1 i NOTCH2 występują w mniej niż 15% przypadków i mają niekorzystne znaczenie prognostyczne.</p>
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	-
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.</p> <p>Pojedyncza dawka produktu Tecartus zawiera 2 × 10<sup>6</sup> żywych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od 1 × 10<sup>6</sup> do 2 × 10<sup>6</sup> komórek/kg mc.) lub maksymalnie 2 × 10<sup>8</sup> żywych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji.</p> <p>Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej.</p>
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania</b>	Tecartus, produkt stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anti-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.
<b>Grupa ATC</b>	L01X
<b>Status leku sierocego</b>	Tak. Decyzja wykonawcza KE z dnia 13 listopada 2019 r., na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

---

	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	2020-12-14
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Kite Pharma EU B.V.; Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Holandia

Źródło: EPAR Tecartus: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf),

ChPL Tecartus: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf)

---

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Cryostor CS10, chlorek sodu, albumina ludzka. Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- 1) potwierdzony MCL za pomocą badania cytogenetycznego FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ);
- 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- 3) Oznaczenie stężenia immunoglobuliny IGg;
- 4) Ocena; funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);
- 5) ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);
- 6) ocena funkcji serca (ECHO oraz EKG);
- 7) ocena funkcji płuc (spirometria, saturacja krwi tlenem mierzona pulsoksymetrem);
- 8) badanie serologiczne (przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Tecartus należy wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV);
- 9) wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN (CT lub NMR);
- 10) test ciążyowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia **przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności**. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Należy poinformować pacjentów o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna – pacjentów należy monitorować w celu wykrycia **przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia przed, w trakcie i po infuzji** oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy stosować profilaktyczną antybiotykoterapię zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

**Zespół uwalniania cytokin** – pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia takich **objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak wysoka gorączka, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, dreszcze, częstoskurcz i ból głowy**.

Neurologiczne działania niepożądane – pacjenci, u których wystąpi **toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego, należy monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii**.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna – pacjentów należy monitorować w celu wykrycia **przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia przed, w trakcie i po infuzji** oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy stosować profilaktyczną antybiotykoterapię zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Tecartus należy kontrolować **morfologie** krwi pacjentów, w celu wyeliminowania cytopenii.

Należy monitorować **stężenie immunoglobulin** po leczeniu produktem Tecartus oraz stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą w przypadku nawracających zakażeń zgodnie ze standardowymi wytycznymi w celu wyeliminowania hipogammaglobulinemii.

Pacjentów należy monitorować przez całe życie pod kątem **wtórnych nowotworów złośliwych**.

Pacjentów należy monitorować pod kątem **przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS** (Zespół rozpadu guza), a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

---

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Tecartus stosowany we wskazaniu Leczenie 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), które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Chłoniak niezziarniczny (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności z powodu tego rozpoznania wyniósł 11/100 tys. osób, chorobowość związana z Chłoniak niezziarniczny (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła odpowiednio 45,6/100 tys. osób u obu płci.

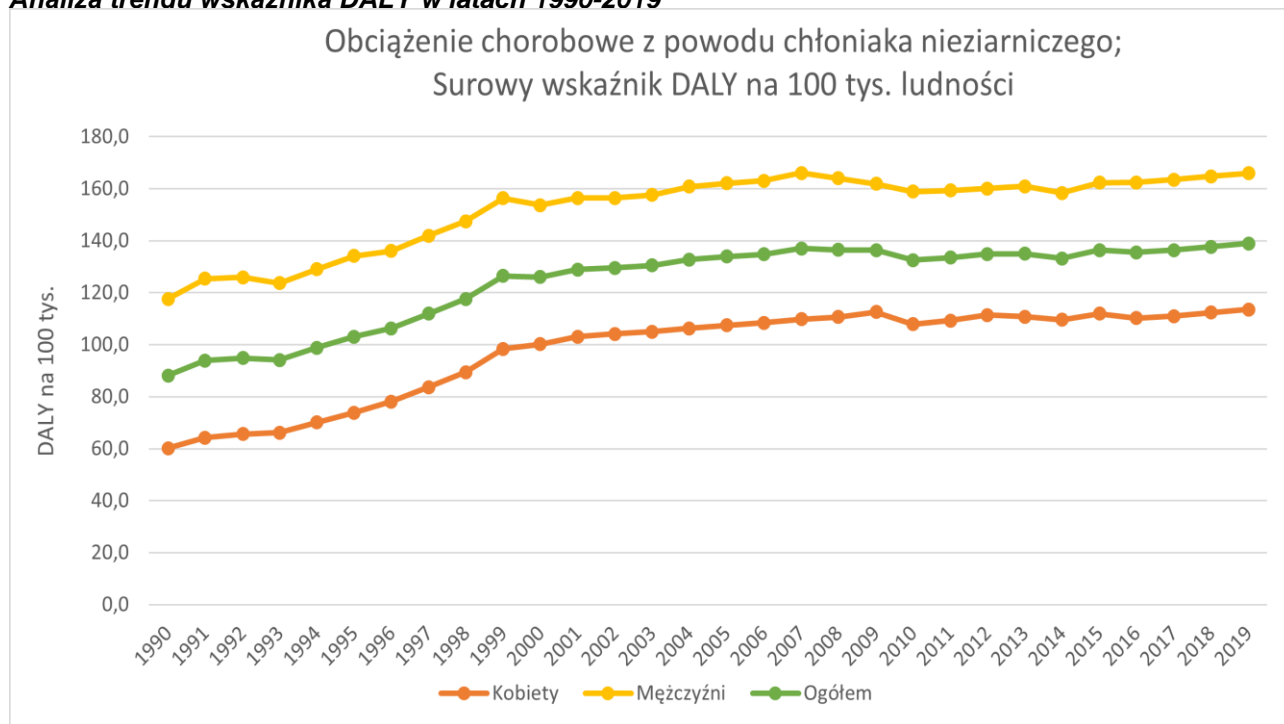
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 138,90, (117,4 - 163,3)
  - Kobiety: 113,50, (90,5 - 140,2)
  - Mężczyźni: 165,90, (133,4 - 208,0)

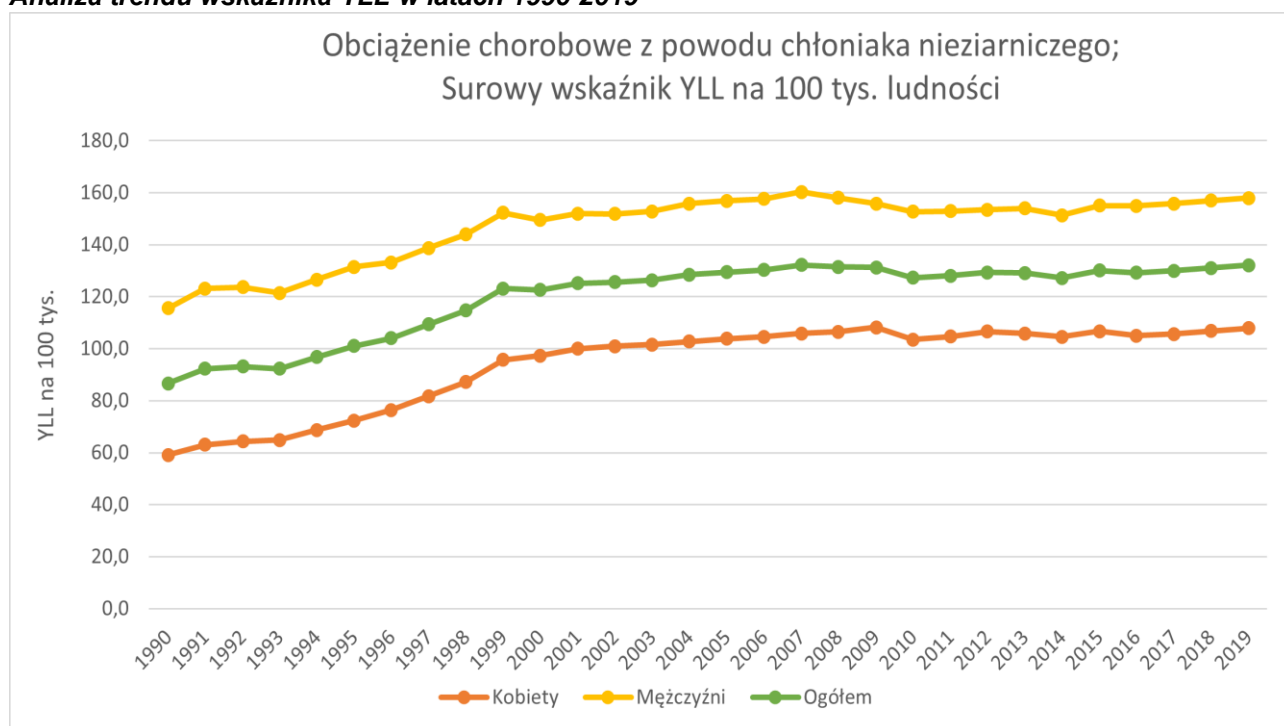
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 132,10, (110,9 - 156,1)
  - Kobiety: 107,80, (85,2 - 134,1)
  - Mężczyźni: 157,90, (126,7 - 200,8)

**Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019**



**Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019**



**Tabela 2. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Chłoniak niezziarniczny	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Chłoniak niezziarniczny (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9)**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21380,0000	29387,0000	50767,0000
DALY	22507,3000	30878,1000	53385,4000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C85.7

**Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL)** to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków niezziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych.

Pierwotnym zaburzeniem cytogenetycznym jest w zdecydowanej większości przypadków translokacja t(11;14) i związana z nią nadekspresja cykliny D1. Są one przyczyną głębokich zaburzeń cyklu komórkowego, które stosunkowo szybko doprowadzają do powstania wtórnych zaburzeń cytogenetycznych warunkujących oporność na immunochemioterapię. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczoną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywną postać: blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVH i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. leukemic nonnodal MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Źródło: OT.4331.29.2019 Revlimid,

### Epidemiologia

---

Na podstawie informacji w EPAR Assessment Report produktu Tecartus, chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 5-7 % wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 osób do 2-3/100 000 osób i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2010 r. udział chłoniaków nieziarniczych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2019 zarejestrowano 3 311 zachorowania na te nowotwory (ICD-10 C82-C85, C96). Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi 5-7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2018, 166-232 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka.

Źródło: OT.4331.29.2019 Revlimid, EPAR Assessment Report, KRN 2018

### **Rokowanie**

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartością dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w  $\mu$ l. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) oraz typu nowotworu. Według informacji podanych w publikacji Wang 2020, pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK, mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.

Źródło: OT.422.106.2020 Revlimid, Wang 2020

### **3.1.3. Kryteria populacji docelowej**

#### **Informacje z ChPL Tecartus**

##### Szczególne grupy pacjentów

- Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

- Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B, wirusa zapalenia wątroby typu C lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności.

Nie ma doświadczenia dotyczącego wytwarzania produktu Tecartus dla pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HIV, aktywnym zakażeniem HBV lub aktywnym zakażeniem HCV. W związku z tym nie określono dotychczas stosunku korzyści do ryzyka stosowania w tej populacji.

- Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecartus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### **Informacje na podstawie badania rejestracyjnego ZUMA-2**

##### Kryteria włączenia:

- Histologicznie potwierdzony MCL z udokumentowaną nadekspresją cykliny D1 lub obecnością translokacji chromosomalnej t(11;14);
- $\leq 5$  wcześniejszych schematów leczenia MCL, wcześniejsza terapia musiała obejmować: chemioterapię z antracykliną lub bendamustyną, terapię przeciwciałami monoklonalnymi CD20, stosowanie ibrutynibu lub akalabrutynibu (w późniejszym etapie podmiot odpowiedzialny skorygował dane kryterium włączenia, określając dolną granicę wcześniejszych terapii na: pacjent po  $\geq 2$  linii leczenia w tym chemioterapii zawierającej inhibitory kinazy Brutona);
- Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie (progresja choroby po ostatnim schemacie leczenia, oporność jako nieosiągnięcie PR lub CR po ostatnim schemacie leczenia);



- 
- Brak chłoniaka OUN;
  - Toksyczność spowodowana wcześniejszą terapią musi być stabilna i powrócić do stopnia  $\leq 1$  (z wyjątkiem nieistotnych klinicznie działań toksycznych, takich jak łysienie);
  - $\geq 18$  lat;
  - Stan sprawności ECOG równy 0 lub 1;
  - Odpowiednia czynność nerek, wątroby, płuc i serca.

Kryteria wyłączenia:

- Historia nowotworów złośliwych innych niż nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak in situ, lub czas wolny choroby przez co najmniej 3 lata;
- Auto-SCT w ciągu 6 tygodni od planowanej infuzji KTE-X19;
- Wcześniej przebyte allo-SCT;
- Wcześniejsza terapia celowana na CD19, z wyjątkiem pacjenta, który otrzymał KTE-X19 w tym badaniu i kwalifikuje się do ponownego leczenia;
- Wcześniejsza terapia CAR lub inna terapia genetycznie zmodyfikowanymi komórkami T;
- Infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna, niekontrolowana lub wymagająca dożylnego leczenia; przeciwdrobnoustrojowego (roste zakażenie dróg moczowych i niepowikłane bakteryjne zapalenie gardła były dozwolone w przypadku odpowiedzi na aktywne leczenie i po konsultacji z monitorem medycznym sponsora badania);
- Historia zakażenia HIV, lub ostrego albo przewlekłego aktywnego zakażenia WZW-B, WZW-C;
- Zaburzenia OUN, tj.: napady padaczkowe, niedokrwienie/ krwotok mózgowo-naczyniowy, demencja, choroba mózdzku, obrzęk mózgu, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii lub jakakolwiek choroba autoimmunologiczna z zajęciem OUN;
- Historia zawału mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stentowanie, niestabilna dławica piersiowa, aktywna arytmia lub innych klinicznie istotnych chorób serca w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania;
- Zajęcie przedsionka serca lub komory serca przez chłoniaka;
- Objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- Otrzymanie żywej szczepionki szczepionka  $\leq 6$  tygodni przed planowaną rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - o Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl>;
  - o Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl>;
- ogólnoeuropejskie:
  - o European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org>;
- amerykańskie:
  - o National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-19. Odnaleziono 3 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>European Society for Medical Oncology  <b>ESMO</b>  <b>2017</b>            Europa  <a href="http://annalsofoncology.org/">annalsofoncology.org/</a></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia pacjentów chorych na chłoniaka z komórek płaszczca.</b></p> <p><u>Nawrót choroby</u></p> <p>Wybór terapii ratunkowej zależy od skuteczności poprzedniego leczenia. W przypadku wczesnych nawrotów (&lt;12-24 miesięcy) należy rozważyć podanie schematu, który nie będzie powodował oporności krzyżowej (tj. zawierającego bendamustynę lub Ara-C w wysokich dawkach, na przykład R-BAC po CHOP lub odwrotnie). W przypadkach tych, należy rozważyć podawanie schematów niestosowanych uprzednio. Rytuksymab powinien być dodany, jeżeli przy wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem przeciwciała osiągnięto remisję trwającą &gt;6 miesięcy [IV, B].</p> <p>W przypadku wczesnych nawrotów lub odpornej postaci choroby, powinno się rozważyć zastosowanie nowych terapii. Wśród zarejestrowanych substancji, ibrutynib uzyskał najwyższy wskaźnik odpowiedzi i w niektórych przypadkach także długotrwałą remisję, ale wczesne nawroty wykazują bardzo agresywne cechy.</p> <p>Jeśli występują przeciwwskazania do zastosowania ibrutynibu, szczególnie wysokie ryzyko krwawienia, można alternatywnie zastosować lenalidomid (zalecane podanie w skojarzeniu z rytuksymabem) w celu osiągnięcia trwałej remisji.</p> <p>Temsyrolimus i bortezomib wykazały skuteczność, ale powinny być raczej podawane w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz wydłuża PFS i OS w przypadku nawrotu choroby [I, A]. Jednakże nie zbadano skuteczności leczenia podtrzymującego II linii u chorych z nawrotem po I. linii terapii podtrzymującej [IV, B]. Terapia konsolidacyjna RIT wydaje się powodować wydłużenie czasu trwania remisji, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, które nie kwalifikują się do intensyfikacji dawki [IV, B].</p> <p>Wysokodawkową chemioterapię z ASCT można rozważyć u pacjentów z nawrotem po konwencjonalnym leczeniu pierwszego rzutu. Jednak korzyść wydaje się być marginalna w tej sytuacji i nie ma żadnej roli w drugim autoprzeszczepieniu w przypadku nawrotu.</p> <p>U młodszych pacjentów alloSCT jest potencjalnie terapią prowadzącą do wyleczenia i do uzyskania długoterminowej remisji, nawet u pacjentów po wczesnym nawrocie i z chorobą oporną na leczenie [III, B]. Biorąc pod uwagę zaawansowany wiek w przypadku większości pacjentów, kondycjonowanie z obniżoną dawką jest odpowiednim podejściem [IV, B].</p> <p>Haploidalne przeszczepienie szp ku osiąga wysoki odsetek odpowiedzi, ale nadal jest terapią eksperymentalną w MCL.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością;</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p>

	<p>V - <i>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u><i>Siła rekomendacji:</i></u></p> <p>A - <i>Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p>B - <i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane;</i></p> <p>C - <i>Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem;</i></p> <p>D - <i>Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane;</i></p> <p>E - <i>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p><b>ESMO</b></p> <p><b>2018</b></p> <p>Europa</p> <p><a href="http://annalsofoncology.org">annalsofoncology.org</a></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą terapii pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na złośliwe postaci chłoniaków.</b></p> <p><u>Leczenie pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na MCL.</u></p> <p>Jest przekonaniem wszystkich autorów wytycznych, że najlepszą opcją dla wszystkich starszych pacjentów - zarówno w ramach terapii pierwszego rzutu, jak i leczeniu nawrotu choroby - jest włączenie pacjenta do badania klinicznego.</p> <p><u>Nawrotowy/oporny MCL</u></p> <p>Wybór II linii oraz kolejnej linii leczenia powinien być dostosowany do wieku i stanu sprawności pacjenta.</p> <p>Po długotrwałej remisji można rozważyć powtórzenie leczenia I. linii. W przeciwnym razie, u pacjentów starszych w dobrym stanie sprawności, jako terapię ratunkową należy stosować leki niepowodujące oporności krzyżowej i schematy skojarzone.</p> <p>W kolejnych nawrotach lub u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć monoterapię za pomocą leków celowanych (w szczególności brutyn b, lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± rytuksymab, bortezom b), jak również dobrze tolerowane schematy chemioterapii z dostosowaniem dawki oraz radioterapię paliatywną.</p> <p>Podczas gdy nowsze leki celowane, takie jak brutyn b i lenalidomid mogą przynosić korzyści, szczególnie u wrażliwszych pacjentów, to nie ma danych z badań klinicznych dla tej podgrupy pacjentów, a zatem nie można podać jednoznacznych zaleceń. W przypadku choroby nawrotowej lub odpornej leczenie należy dostosować do wieku i stanu sprawności pacjenta. Poza schematami niepowodującymi oporności krzyżowej, jako opcję leczenia wymienia się: ibrutynib (II, A), lenalidomid ± rytuksymab (II, B), temsyrolimus ± rytuksymab (II, B), bortezom b (V, B) (konsensus 100%).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I - <i>Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i></p> <p>II - <i>Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością;</i></p> <p>III - <i>Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p>IV - <i>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p>V - <i>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u><i>Siła rekomendacji:</i></u></p> <p>A - <i>Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p>B - <i>Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane;</i></p> <p>C - <i>Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem;</i></p> <p>D - <i>Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane;</i></p> <p>E - <i>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p><b>NCCN</b></p> <p><b>2021</b></p> <p>USA</p> <p><a href="http://nccn.org">nccn.org</a></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów chorych na chłoniaka z komórek płaszczka</b></p> <p><u>II lub kolejna linia leczenia</u></p> <p>Preferowane schematy (wymienione w kolejności alfabetycznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory kinazy Brutona: <ul style="list-style-type: none"> <li>o akalabrutynib</li> <li>o ibrutynib ± rytuksymab</li> <li>o zanubrutynib</li> </ul> </li> <li>• lenalidomid + rytuksymab</li> </ul>

	<p>Schematy użyteczne w określonych przypadkach (wymienione w kolejności alfabetycznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustyna + rytuksymab (jeśli wcześniej nie było stosowane)</li> <li>• RBAC500 (bendamustyna + rytuksymab + cytarabina) (jeśli wcześniej nie było stosowane)</li> <li>• Bortezomid ± rytuksymab</li> <li>• DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) + rytuksymab</li> <li>• DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) + rytuksymab</li> <li>• GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) + rytuksymab</li> <li>• Ibrutynib, lenalidomid, rytuksymab (kategoria 2B)</li> <li>• Ibrutynib + wenetoklaks (2B)</li> <li>• Wenetoklaks ± rytuksymab</li> </ul> <p>Utrwalenie efektu leczniczego drugiej linii: allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (niemieloablacyjne lub mieloablacyjne)</p> <p><u>III linia leczenia:</u></p> <p><b>Brexucabtagene autoleucl (KTE-X19) - podawany tylko po chemoimmunoterapii i inhibitorach BTK</b></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Kategoria dowodów:</u></p> <p><i>1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p> <p><i>2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p> <p><i>2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</i></p> <p><i>3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji</i></p>
--	---

## Podsumowanie

Wytyczne europejskie z 2017 i 2018 roku wskazują, na brak standardu postępowania w nawrotach lub odpornej postaci MCL. Wybór terapii powinien zależeć od wieku i stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniej zastosowanego leczenia. Ze względu na lata publikacji wytycznych europejskich, nie odnoszono się w nich do ocenianej technologii, która została zarejestrowana w grudniu 2020 r. Wytyczne europejskie ESMO 2017 sugerują, że w przypadku wczesnych nawrotów chłoniaka z komórek płaszczą lub odpornej postaci choroby, powinno się rozważyć zastosowanie nowych terapii celowanych lub schematów chemioterapii niepowodujących oporności krzyżowej. Wśród zarejestrowanych substancji, ibrutynib uzyskał najwyższy wskaźnik odpowiedzi. W przypadku przeciwwskazań do podania ibrutynibu rekomendowane jest zastosowanie lenalidomidu (preferowane podanie w skojarzeniu z rytuksymabem) oraz temsyrolimusu i bortezomibu (preferowane podanie w skojarzeniu z chemioterapią). U młodszych pacjentów wytyczne ESMO 2017 sugerują rozważenie przeprowadzenia allo-HSCT. Wytyczne europejskie ESMO 2018 jako opcje w nawrotowym/opornym MCL u starszych pacjentów wymieniają: ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± rytuksymab i bortezomib oraz schematy chemioterapii niepowodujące oporności krzyżowej, zwracając przy tym uwagę, aby leczenie dostosowywać do wieku i stanu sprawności pacjenta.

Jedynie wytyczne, które wyszczególniają III linię leczenia u pacjentów z opornym/nawrotowym MCL to rekomendacje NCCN z 2021r. Wytyczne amerykańskie pacjentów ramach III linii leczenia MCL zalecają stosowanie analizowanego produktu leczniczego Tecartus, tylko w przypadku gdy wcześniejsze leczenie obejmowało immunochemioterapię i terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona. Dodatkowo, inhibitory BTK są wymienione w powyższych wytycznych jako preferowane schematy w leczeniu opornego/nawrotowego MCL w II i kolejnych liniach leczenia na równi z lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem. Jednakże w Europie w leczeniu MCL zarejestrowany jest tylko jeden inhibitor BTK, czyli ibrutynib. Oprócz wymienionych wyżej substancji leczniczych, amerykańskie wytyczne, w określonych przypadkach, wskazują na zastosowanie schematów leczenia opartych na: bendamustynie, rytuksymabie, cytarabinie, deksametazonie, bortezomibie, cisplatinie, gemcytabinie, oksaliplatinie oraz wenetoklaksie. Wytyczne NCCN nie odnoszą się do możliwości zastosowania u pacjentów z opornym/nawrotowym MCL temsyrolimusu, ale wskazują, że w ramach konsolidacji leczenia można zastosować allo-SCT.

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, w tym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (np.: ibrutynib). Jedynie amerykańskie wytyczne odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji zalecając przedmiotowy produkt

---

lecniczy, nie wskazując przy tym żadnej alternatywnej technologii. Jednakże jako alternatywę dla terapii ocenianej, na podstawie zebranych informacji z wytycznych klinicznych, przyjęto: lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± chemioterapia/rytuksymab, bortezomib ± chemioterapia oraz chemioterapię ratunkową, które są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Agencja kilkakrotnie poddawała ocenie różne technologie do zastosowania w chłoniaku z komórek płaszczka.

W ocenach dotyczących refundacji w ramach programów lekowych (lenalidomid oraz ibrutynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, kryteria włączenia obejmowały pacjentów po co najmniej 1 linii leczenia. Populacją zbliżoną do przedmiotowej, był pacjent z MCL, po 4 liniach leczenia, w tym po zastosowaniu w ramach III linii leczenia ibrutynibu, dla którego wnioskowano o finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych (RDTL) (opinie pozytywne zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji). Opiniując zasadność refundacji leku Imbruvica (ibrutynib) i Revlimid (lenalidomid), Prezes Agencji nie rekomendował ich finansowania w ramach programów lekowych. Natomiast Rada Przejrzystości uznała finansowanie ibrutynibu za niezasadne w 2016 r. oraz zasadne w 2018 r. (zmiana stanowiska w oparciu o zaktualizowane dowody), natomiast finansowanie lenalidomidu za zasadne (2019 r.).

Ponadto należy wskazać, że zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wypowiedzieli się w 2019 r. za finansowaniem w ramach RDTL ibrutynibu w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka.

Analizowane wskazanie dotyczy pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia, w tym z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona należy więc mieć na uwadze, że większość wcześniejszych ocen dotyczyło populacji szerszej niż oceniana lub populacji na innym etapie choroby. Jedynie ostatnie zlecenie dla zastosowania w ramach RDTL leku Revlimid (lenalidomid), dotyczyło pacjenta po m.in. terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona czyli ibrutynibem.

**Produkt leczniczy Tecartus w tym samym wskazaniu został włączony do opublikowanego przez Prezesa AOTMiT Wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r.:**

**Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 r.</b> <a href="#">119/2021</a></p>	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych:</p> <p>CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta]</p> <p><u>Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekowych:</u></p> <p>CAR-T (terapia adoptywna komórkami CAR-T): jest to bardzo innowacyjna, spersonalizowana i skuteczna terapia u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka, która może prowadzić do pełnego wyleczenia. Rada popiera inwestowanie w modyfikowanie limfocytów T w Polsce oraz stosowanie technologii w ośrodkach, które posiadają doświadczenie w stosowaniu CAR-T. [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta].</p>
--	--

---

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: immunochemioterapia; autologiczny/allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (SCT); inhibitory BTK (np. ibrutynib); leki immunomodulujące (analogi talidomidu: lenalidomid), inhibitor m-TOR (temsyrolimus); antagonistą BCL-2 (wenetoklaks); bortezomib.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab; temsyrolimus ± chemioterapia/rytuksymab, bortezomib ± chemioterapia; chemioterapia ratunkowa niepowodującą oporności krzyżowej z wcześniej stosowanymi schematami allo-HSCT u młodszych pacjentów; inhibitory BTK; schematy oparte na bendamustynie, rytuksymabie, cytarabinie, deksametazonie, bortezomibie, cisplatynie, gemcytabinie, oksaliplatynie oraz wenetoklaksie.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Nie dotyczy

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD- 10: C83.1, C83.8, C85.7) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach chemioterapii (katalog C): siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, idarubicyna (tylko w ramach kodu C85.7), ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspazara, rytuksymab, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor, bortezomib (tylko w ramach kodu C85.7 dla pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych) oraz mitoksantron,
- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. prednizon, deksametazon.

Można również przyjąć, iż pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka mają obecnie dostęp w ramach RDTL do terapii ibrutynibem i lenalidomidem. Dodatkowo w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne są preparaty w zastosowaniu jako BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie podtrzymujące) oraz w ramach leczenia szpitalnego allo-HSCT.

Temsyrolimus wskazywany jako opcja leczenia dla pacjentów z opornym/nawrotowym MCL wyłącznie w wytycznych ESMO, jest refundowany w Polsce jedynie w leczeniu raka nerki (program lekowy B.10). Natomiast wenetoklaks, wymieniony w wytycznych NCCN, jest refundowany w Polsce jedynie w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (program lekowy B.103).

#### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Wyżej wymienione substancje czynne są refundowane w ramach kodów ICD-10 C83.1, C83.8 i C85.7.

Wg dziesiątej wersji ICD-10 z 2019 r. chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. non-follicular) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak niezziarniczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Zgodnie ze zleceniami MZ na podstawie art. 47 f ust. 1 ust. o św. chłoniak z komórek płaszczka opisywany był kodami ICD-10 83.8 oraz 85.7. W wersji polskiej

---

z 2008 r. do kodu C83.8 przypisane są „Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych” a do kodu C85.7 „Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego”, w tym: złośliwa siatkowico-śródbłonkowica, złośliwa siatkowica i mikroglioma. W wersji WHO z 2019 r. kod C83.8 obejmuje „Inne chłoniaki nie grudkowe”, w tym pierwotny chłoniak wysiękowy z komórek B, wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, ziarniniak limfatyczny a kod C85.7 obejmuje „Inne, określone postacie chłoniaków nieziarnicznych”, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów przytoczone w AWA OT.4332.1.2018 Bortezomib Zentiva w Polsce większość przypadków MCL jest klasyfikowana wg kodu C85.7.



---

### 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

#### Wytyczne praktyki klinicznej

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, w tym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (np.: ibrutynib). Jedynie amerykańskie wytyczne odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji zalecając przedmiotowy produkt leczniczy, nie wskazując przy tym żadnej alternatywnej technologii. Jednakże jako alternatywę dla terapii ocenianej, na podstawie zebranych informacji z wytycznych klinicznych, przyjęto: lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± chemioterapia/rytuksymab, bortezomib ± chemioterapia oraz chemioterapię ratunkową, które są dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### Dostępność opcji terapeutycznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem MZ, w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, refundowany jest szereg leków w tym m.in.: rytuksymab, bendamustyna, cisplatyna. Można również uznać, iż pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka, po nieskuteczności terapii z zastosowaniem inhibitora BTK mają obecnie dostęp w ramach RDTL do terapii lenalidomidem. Dodatkowo w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne są preparaty w zastosowaniu jako BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie podtrzymujące) oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne jest leczenie konsolidujące allo-HSCT (wskazywane jako opcja wyłącznie dla młodszych pacjentów).

Bortezomib nie jest refundowany dla pacjentów z oporną lub nawrotową postacią MCL, gdyż jest refundowany wyłącznie dla pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL. Temsyrolimus oraz wenetoklaks również wskazywane w wytycznych jako opcje leczenia dla pacjentów z opornym/nawrotowym MCL są refundowane w Polsce, ale nie w analizowanym wskazaniu.

---

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o ChPL ocenianej technologii. Zgodnie z ChPL Tecartus wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, z których w Europie zarejestrowany w MCL jest ibrutinib (produkt leczniczy Imbruvica). Ibrutinib w Polsce jest dostępny dla pacjentów z MCL w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, co może wpływać na częstość jego stosowania u chorych z MCL.

Według informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2010 r. udział chłoniaków nieziarniczych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z aktualnymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2019 zarejestrowano 3 311 nowych zachorowań na te nowotwory (ICD-10 C82-C85, C96). Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi 5-7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych (EPAR Tecartus) można oszacować, iż spośród wszystkich nowych zachorowań na NHL w roku 2019, 166-232 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka.

Należy wziąć pod uwagę, że powyższe oszacowania nie są precyzyjne ze względu na brak szczegółowych danych dla Polski dotyczących częstości występowania chłoniaka z komórek płaszczka wśród wszystkich rozpoznań chłoniaków nieziarniczych, a opierano się jedynie na danych z EPAR dotyczących występowania choroby w Europie Zachodniej. Dodatkowo, podane przedziały liczebności z danych KRN nie uwzględniają pacjentów nawrotowym/opornym przebiegiem choroby.

Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano bardziej dopasowane dane z analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Revlimid (lenalidomid) nr OT.4331.29.2019 dotyczące liczebności populacji docelowej zdefiniowanej w raporcie jako pacjenci dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka według oszacowań eksperta. Obecna liczba chorych w Polsce w opinii eksperta wynosi 300, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku to ok. 140 osób. W podanych szacunkach własnych eksperta nie odniesiono się po której linii leczenia jest oszacowana populacja, lecz skupiono się jedynie na nawrotowym/opornym przebiegu choroby.

Uwzględniając powyższe dane przyjęto, że:

- **liczba nowych zachorowań w ciągu roku na nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka wśród dorosłych podana przez eksperta, stanowi dolną granicę wielkości populacji docelowej;**
- **obecna liczba dorosłych chorych na nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w Polsce w opinii eksperta, stanowi górną granicę wielkości populacji docelowej;**
- **górną granicą nowych przypadków NHL według danych KRN stanowi wielkość populacji docelowej.**

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 140-232

Liczba osób leczonych rocznie: 140-300

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 232, (140 - 300)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 232, (140 - 300)

Szacowana populacja w drugim roku: 232, (140 - 300)

Oszacowania w okresie stabilnym: Zgodnie z przedstawionym w ChPL dawkowaniem produktu leczniczego Tecartus (jednorazowa infuzja dożylna) nie dojdzie do zjawiska kumulowania się pacjentów leczonych z roku na rok, dlatego można przyjąć, że wielkość populacji docelowej pozostaje taka sama w okresie stabilnym, tj: 140-300 pacjentów.

---

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Uwzględniono ponadto opinię eksperta pochodzącą z raportu (analizy weryfikacyjnej) opracowywanego przez AOTMiT.

Na podstawie zebranych danych trudno jest oszacować liczbę pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w Polsce, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do zastosowania produktu Tecartus.

Należy pamiętać, że ze względu na specyfikę produktu Tecartus (terapia genowa CAR-T) produkt ten może być podawany chorym wyłącznie w kwalifikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony personel. Decyzją ministra zdrowia od 1 września 2021 r. terapia CAR-T jest refundowana we wskazaniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B u dzieci i dorosłych do 25. roku życia (lek Kymriah). Z odnalezionych informacji wynika, że obecnie 4 ośrodki w Polsce przeszły certyfikację do stosowania terapii CAR-T. Z uwagi na powyższe, liczebność populacji docelowej będzie limitowana dostępnością ośrodków w Polsce przygotowanych do podawania leku Tecartus. Dodatkowo, wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, czego nie uwzględniono przy oszacowaniach populacyjnych.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę węższą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących autologicznie transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie we wskazaniu Leczenie 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 2022-01-10 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania.

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 ograniczono 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 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Leczenie 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).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	autologicznie transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

## 5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie jednoramienne, będące badaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Tecartus. Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> Jednoramienne, interwencyjne II fazy, niekontrolowane</p> <p><u>Akronim:</u> ZUMA-2 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kite, A Gilead Company</p>	<p><u>liczba ośrodków (wieloośrodkowe):</u> Wieloośrodkowe (33 ośrodki w USA, Francji, Niemczech i Holandii)</p> <p><u>liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>randomizacja:</u> brak</p> <p><u>zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>okres obserwacji:</u> Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (N=74) wyniosła 16,8 (95% CI: 7,2; 37,6)</p> <p><u>inne informacje:</u> W badaniu wzięło udział 74 pacjentów, którzy przeszli leukaferezę. KTE-X19 został pomyślnie wyprodukowany dla 71 pacjentów (96%) i podany 68 (92%). Łącznie 3 pacjentów, u których nie powiodło się wytwarzanie KTE-X19, nie przeszło dodatkowej aferazy z powodu postępującej choroby lub wycofania zgody (po 1 pacjencie). Dwóch pacjentów, którzy pomyślnie wyprodukowali KTE-X19, zmarło z powodu postępującej choroby przed otrzymaniem chemioterapii kondycjonującej. Po otrzymaniu chemioterapii kondycjonującej 1 pacjent z trwającym migotaniem przedsionków, będącym kryterium wykluczenia, został uznany za niekwalif kującego się do wlewu KTE-X19.</p> <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 74 (populacja ITT - pacjenci poddani leukaferezie)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony MCL z udokumentowaną nadekspresją cykliny D1 lub obecnością translokacji chromosomalnej t (11;14);</li> <li>≤ 5 wcześniejszych schematów leczenia MCL, wcześniejsza terapia musiała obejmować: chemioterapię z antracyklina lub bendamustyną, terapię przeciwciałami monoklonalnymi CD20, stosowanie ibrutynibu lub akalabrutyn bu (w późniejszym etapie podmiot odpowiedzialny skorygował dane kryterium włączenia, określając dolną granicę wcześniejszych terapii na: pacjent po ≥2 linie leczenia w tym chemioterapii zawierającej inhibitory kinazy Brutona);</li> <li>Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie (progresja choroby po ostatnim schemacie leczenia, oporność jako nieosiągnięcie PR lub CR po ostatnim schemacie leczenia);</li> <li>Brak chłoniaka OUN;</li> <li>Toksyczność spowodowana wcześniejszą terapią musi być stabilna i powrócić do stopnia ≤1 (z wyjątkiem nieistotnych klinicznie działań toksycznych, takich jak łysienie);</li> <li>≥ 18 lat;</li> <li>Stan sprawności ECOG równy 0 lub 1;</li> <li>Odpowiednia czynność nerek, wątroby, płuc i serca.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Historia nowotworów złośliwych innych niż nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak in situ, lub czas wolny choroby przez co najmniej 3 lata;</li> <li>Auto-SCT w ciągu 6 tygodni od planowanej infuzji KTE-X19;</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel; Tecartus)</p> <p>Produkt Tecartus był podawany pacjentom w jednorazowej infuzji dożylniej w dawce docelowej wynoszącej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w kohorcie 1: 2 × 10<sup>6</sup> limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc. (maksymalna dopuszczalna dawka: 2 × 10<sup>8</sup> komórek dla pacjentów ≥ 100 kg);</li> <li>w kohorcie 2: 0,5 × 10<sup>6</sup> limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc., (maksymalna dopuszczalna dawka: 0,5 × 10<sup>8</sup> komórek dla uczestników ≥ 100 kg);</li> </ul> <p>po zastosowaniu chemioterapii limfodeplecyjnej składającej się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanych dożylnie w 5., 4. i 3. dniu przed leczeniem.</li> </ul> <p>Zastosowanie chemioterapii pomostowej (deksametazon/ ibrutynib/ akalabrutyn b) pomiędzy leukaferezą, a chemioterapią limfodeplecyjną było dozwolone w celu opanowania obciążenia chorobą.</p> <p>U pacjentów leczonych produktem Tecartus mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR- CR lub PR w ocenie IRRC stosując klasyfikację Lugano</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BOR- definiowane jako CR, PR, SD, PD i niedostępne w centralnej ocenie w klasyfikacji Lugano</li> <li>ORR i BOR w ocenie badacza zgodnie z kryteriami IWG 2007</li> <li>-DOR- określany tylko dla pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR</li> <li>PFS- określany jako czas od infuzji KTE-X19 do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny</li> <li>OS- określany jako czas od infuzji KTE-X19 do zgonu niezależnie od przyczyny</li> <li>Inne punkty końcowe:</li> <li>Wystąpienie AEs i klinicznie istotnych wartości laboratoryjnych</li> <li>Poziom komórek CAR-T we krwi,</li> <li>Poziom cytokin w osoczu,</li> <li>Wystąpienie przeciwciał przeciw KTE-X19</li> <li>Ocena jakości życia na podstawie zmian w EQ-5D i wizualnej skali analogowej od wartości wyjściowej do 6 miesiąca</li> <li>Poziomy PK/PD</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie interwencji: 68 (populacja mITT - pacjenci, którzy otrzymali KTE-X19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniej przebyte allo-SCT;</li> <li>• Wcześniejsza terapia celowana na CD19, z wyjątkiem pacjenta, którzy otrzymali KTE-X19 w tym badaniu i kwalifikuje się do ponownego leczenia;</li> <li>• Wcześniejsza terapia CAR lub inna terapia genetycznie zmodyfikowanymi komórkami T;</li> <li>• Infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna, niekontrolowana lub wymagająca dożylnego leczenia; przeciwdrobnoustrojowego (roste zakażenie dróg moczowych i niepowikłane bakteryjne zapalenie gardła były dozwolone w przypadku odpowiedzi na aktywne leczenie i po konsultacji z monitorem medycznym sponsora badania);</li> <li>• Historia zakażenia HIV, lub ostrego a bo przewlekłego aktywnego zakażenia WZW-B, WZW-C;</li> <li>• Zaburzenia OUN, tj.: napady padaczkowe, niedokrwienie/ krwotok mózgowo-naczyniowy, demencja, choroba mózdzku, obrzęk mózgu, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii lub jakakolwiek choroba autoimmunologiczna z zajęciem OUN;</li> <li>• Historia zawału mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stentowanie, niestabilna dławica piersiowa, aktywna arytmia lub innych klinicznie istotnych chorób serca w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• Zajęcie przedsionka serca lub komory serca przez chłoniaka;</li> <li>• Objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• Żywa szczepionka ≤ 6 tygodni przed planowana rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.</li> </ul>	<p>zwolnienia produktu wynosiła 13 dni (zakres: od 9 do 20 dni), a mediana czasu od przeprowadzenia leukaferazy do infuzji produktu Tecartus wynosiła 27 dni (zakres: od 19 do 74 dni, z wyjątkiem jednego odstającego okresu 134 dni). Mediana dawki wynosiła <math>2,0 \times 10^6</math> limfocytów CAR-T anti-CD19/kg. Wszyscy pacjenci otrzymali infuzję produktu Tecartus w dniu 0. i byli hospitalizowani co najmniej do dnia 7.</p> <p><u>Szczegółowy schemat badania przedstawiono w załącznikach.</u></p>	
--	--	--	---	--

---

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania na clinicaltrials.gov odnaleziono:

- Badanie NCT04880434 rekrutuje pacjentów do kohorty 3 w badaniu ZUMA-2.
- Badanie NCT04162756 to badanie ZUMA-18 otwarte, z rozszerzonym dostępem do KTE-X19 w leczeniu pacjentów z nowotworami złośliwymi nawrotowymi lub opornymi z komórek B (MCL). Brak wyników.
- Badanie NCT05041309 – ocena długoterminowych skutków leczenia terapią komórkami modyfikowanymi genetycznie (w tym Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19)).

Technologia oceniana jest również we wskazaniu – ostra białaczka limfoblastyczna (ZUMA-3) (wyniki fazy 2 w publikacji [Shah 2021](#), prowadzone jest również badanie ZUMA-4 Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4) (rekrutacja w toku, [NCT02625480](#)).

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie 1

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 8. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

#### Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego ZUMA-2 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o przeprowadzeniu rekrutacji pacjentów w sposób konsekwentny.

### 5.4.2. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne ZUMA-2 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem II fazy, w którym pacjentów podzielono na dwie kohorty i zastosowano dwie dawki KTE-X19. W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu, Europejska Agencja Leków dopuściła brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem na podstawie opinii naukowej („*The uncontrolled study design, has been considered acceptable in prior scientific advice.*”)

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tecartus dokonywano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelność: przeżycie całkowite (OS)
- jakość życia: oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej VAS (zmiana od wartości wyjściowej do 6 miesięcy)
- przeżycie wolne od progresji choroby
- pozostałe punkty końcowe:
  - obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. (pierwszorzędowy punkt końcowy),
  - obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza wg kryteriów IWG 2007,
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
  - najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWG 2007,
  - wystąpienie zdarzeń niepożądanych i przeciwciał przeciw KTE-X19, badania biochemiczne krwi.

### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy



---

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby
- badanie nie zostało jeszcze ukończony, ale nie rekrutuje już pacjentów;
- krótki okres obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;
- niepewność co do występowania potencjalnego efektu przeniesienia u pacjentów poddanych terapii pomostowej; - zdefiniowanie łączonego wskaźnika kontroli dla ORR oparte było na metaanalizie 6 badań; EMA wskazała na niepewność co do określania wskaźnika kontroli dla ORR w grupie historycznej dla pierwszorzędowego punktu końcowego i reprezentatywności populacji metaanalizy dla populacji z badania ZUMA-2.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- brak grupy kontrolnej
- niewielka liczebność próby
- brak wyznaczenia mediany OS i PFS
- opisowe zmiany w ocenie jakości życia.

---

## 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

### Badanie nr 1

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tecartus (ZUMA-2) jest jednoramiennym, niekontrolowanym, wielośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność KTE-X19 w dwóch kohortach zależnych od dawki w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka. Przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej zostało uznane za dopuszczalne wg wcześniejszej opinii naukowej. W fazie początkowej (screening) główna kohorta (kohorta 1) obejmowała 80 pacjentów przypisanych do leczenia KTE-X19 w docelowej dawce  $2 \times 10^6$  komórek CAR T anty-CD19 / kg. Dodatkowych dziesięciu pacjentów włączonych do kohorty 1 otrzymało Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Siedemnaście osób zostało włączonych do kohorty 2 i otrzymało  $0,5 \times 10^6$  komórek CAR T anty-CD19 / kg.

Jakość badania rejestracyjnego ZUMA-2 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt, jednakże zidentyfikowano wiele niepewności, które mogą wpływać na pewność oszacowań przedstawionych w badaniu.

Zidentyfikowano między innymi ograniczenie związane z reprezentatywnością populacji badanej, z uwagi na fakt, że autorzy badania zdefiniowali pierwszych 60 pacjentów leczonych KTE-X19 (zestaw analizy inferencyjnej) jako pierwotną populację, która będzie stanowić podstawę do testowania hipotez statystycznych dotyczących skuteczności, co wg. Komisji ds. Produktów Leczniczych jest to sprzeczne z zasadą ITT i sprawia, że populacja pierwotnej analizy nie jest wyraźnie reprezentatywna dla populacji zewnętrznej. W związku z tym ocena EMA skupiła się na danych dla pełnej populacji FAS (ang. full analysis set), uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani leukaferizie. Ponadto EMA wskazuje, że populacja jest wysoce dobrana pod względem stanu sprawności wg ECOG.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r., który został zaakceptowany w kontekście niekontrolowanego badania. Dodatkowo, drugorzędowe punkty końcowe obejmują punkty końcowe typowe dla badań onkologicznych, takie jak przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, wystąpienie zdarzeń niepożądanych a także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

CHMP wyraziło obawy w stosunku do sposobu definiowania historycznego wskaźnika kontroli ORR i jego reprezentatywnością dla badanej populacji, na podstawie którego stawiana była hipoteza badania. W szczególności pozostało niejasne, w jaki sposób heterogeniczność między badaniami w metaanalizie, na podstawie której wskaźnik został określony, wpłynęła na oszacowanie połączonego ORR. Ponadto podano ograniczone szczegóły dotyczące protokołu wyszukiwania publikacji wyłączonych z metaanalizy. Biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości, CHMP wskazała, że badana populacja może obejmować większy odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do allo-SCT w standardowym ośrodku opieki, dla którego wyniki kohorty historycznej mogą nie być reprezentatywne.

EMA wskazuje, że dostępne dane są niekompletne ze względu na niepewności, które nie zostały uwzględnione w udostępnionych danych, wynikające z krótkiego czasu trwania obserwacji i ograniczonej wielkości próby. Dlatego też podmiot odpowiedzialny z uwagi na warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Tecartus zobowiązany jest do przedłużenia dalszych szczegółowych danych odnoszących się m.in. do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa produktu. Jednocześnie wzięto pod uwagę, że korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego terapii zaawansowanej (ang Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) przeważają nad ryzykiem związanym z powyższymi niepewnościami. Z tego powodu EMA udzieliła pozwolenia na rejestrację produktu Tecartus w trybie warunkowym.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

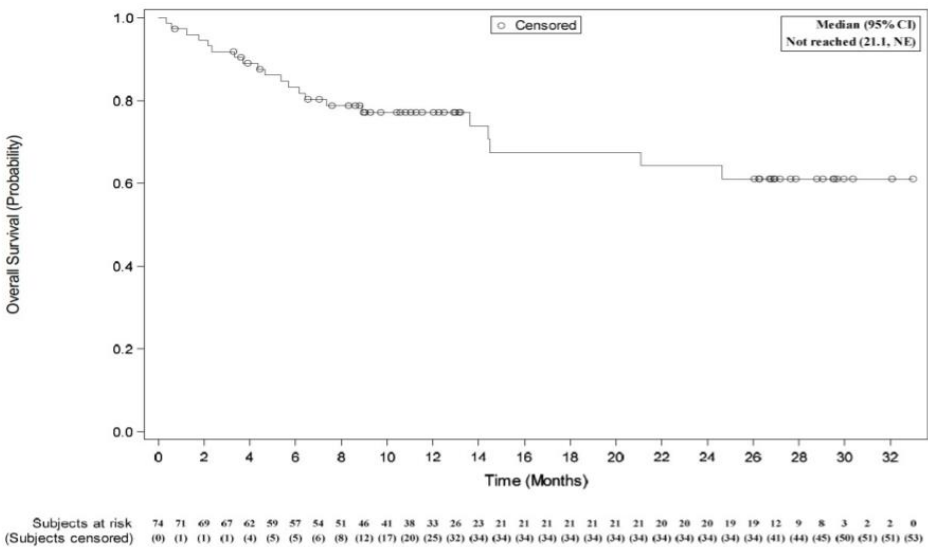
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

**Tabela 9. Zestawienie punktów końcowych z badania wraz z wynikami**

<b>Badanie 1</b>	ZUMA-2, 2020
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tecartus u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anti-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutinib lub akalabrutynib) oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, niekontrolowanym badaniu fazy II (ZUMA-2). Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie.</p> <p>Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus. Trzech pacjentów nie otrzymało produktu Tecartus z powodu niepowodzenia procesu wytwarzania. Dwóch innych pacjentów, dla których wytworzono produkt Tecartus, nie otrzymało leczenia z powodu progresji choroby (zgonu) po leukaferazie. Jeden pacjent nie był leczony produktem Tecartus po otrzymaniu chemioterapii limfodeplecyjnej z powodu utrzymującego się czynnego migotania przedsionków. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferazie. Ocena skuteczności produktu Tecartus w ocenie EMA powinna być przedstawiona dla populacji ITT, a nie populacji pierwszych 60 osób, które otrzymały infuzję leku, stanowiącej podstawę do testowania hipotezy statystycznej.</p> <p>Mediana wieku wynosiła 65 lat (38-79). Mężczyźni stanowili 84% włączonych pacjentów. Charakterystyka morfologiczna MCL przedstawiała się następująco: klasyczny MCL 54%, blastoidalny MCL 26%, inny 1% oraz nieznan 19%. Terapię pomostową otrzymało 38% pacjentów.</p>
Poziom dowodów naukowych	D: Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek [%]
Parametr interwencja	84
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	73,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	91,3
Komentarz	<p>wyniki dotyczą populacji ITT (N=74)</p> <p>*z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferazie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus.</p> <p>(data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)</p>
<b>Punkt końcowy 2</b>	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy

Nazwa punktu końcowego	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - wchodzi w skład ORR
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek [%]
Parametr interwencja	59
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	47,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	70,7
Komentarz	wyn ki dotyczą populacji ITT (N=74) *z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferzie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus. (data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)
<b>Punkt końcowy 3</b>	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) - wchodzi w skład ORR
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek [%]
Parametr interwencja	24
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	15,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	35,7
Komentarz	wyn ki dotyczą populacji ITT (N=74) *z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferzie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus. (data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)
<b>Punkt końcowy 4</b>	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Parametr	Inny
Typ parametru	Mediana [msc.]
Parametr interwencja	16,2

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	9,9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NR
Komentarz	wyniki dotyczą populacji ITT (N=74) *z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferazie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus. (data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)
<b>Punkt końcowy 5</b>	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - 36 miesięczne.
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek [%]
Parametr interwencja	43
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	26,7
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	58,3
Komentarz	wyniki dotyczą populacji ITT (N=74) *z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferazie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus. (data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)
<b>Punkt końcowy 6</b>	
Kategoria punktów końcowych	przeżycie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Przeżycie całkowite (OS)
Parametr	Inny
Typ parametru	Mediana [msc.]
Parametr interwencja	NR
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	21,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NR

Wykres Kaplana-Meiera	 <p>Subjects at risk (Subjects censored)</p> <table border="1"> <tr> <td>74</td><td>71</td><td>69</td><td>67</td><td>62</td><td>59</td><td>57</td><td>54</td><td>51</td><td>46</td><td>41</td><td>38</td><td>33</td><td>26</td><td>23</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>19</td><td>12</td><td>9</td><td>8</td><td>3</td><td>2</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>(0)</td><td>(1)</td><td>(1)</td><td>(1)</td><td>(4)</td><td>(5)</td><td>(5)</td><td>(6)</td><td>(8)</td><td>(12)</td><td>(17)</td><td>(20)</td><td>(25)</td><td>(32)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(34)</td><td>(41)</td><td>(44)</td><td>(45)</td><td>(50)</td><td>(51)</td><td>(53)</td> </tr> </table>	74	71	69	67	62	59	57	54	51	46	41	38	33	26	23	21	21	21	21	21	21	21	20	20	20	19	12	9	8	3	2	0	(0)	(1)	(1)	(1)	(4)	(5)	(5)	(6)	(8)	(12)	(17)	(20)	(25)	(32)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(41)	(44)	(45)	(50)	(51)	(53)
74	71	69	67	62	59	57	54	51	46	41	38	33	26	23	21	21	21	21	21	21	21	20	20	20	19	12	9	8	3	2	0																																			
(0)	(1)	(1)	(1)	(4)	(5)	(5)	(6)	(8)	(12)	(17)	(20)	(25)	(32)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(34)	(41)	(44)	(45)	(50)	(51)	(53)																																		
Komentarz	<p>wyn ki dotyczą populacji ITT (N=74)</p> <p>*z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferezii), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus.</p> <p>(data odcięcia danych: 24 lipiec 2019)</p>																																																																	
<b>Punkt końcowy 7</b>																																																																		
Kategoria punktów końcowych	przeżycie																																																																	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																																																	
Nazwa punktu końcowego	Przeżycie całkowite (OS) - 36-miesięczne																																																																	
Parametr	Inny																																																																	
Typ parametru	Odsetek [%]																																																																	
Parametr interwencja	63,2																																																																	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	48,5																																																																	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	74,8																																																																	
Komentarz	<p>wyn ki dotyczą populacji ITT (N=74)</p> <p>*z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferezii), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus.</p> <p>(data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)</p>																																																																	
<b>Punkt końcowy 8</b>																																																																		
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty																																																																	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy																																																																	
Nazwa punktu końcowego	Czas trwania odpowiedzi (DOR)																																																																	

Parametr	Inny
Typ parametru	Mediana [msc.]
Parametr interwencja	NR
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	10,4000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NR
Wykres Kaplana-Meiera	<p><b>Rycina 1 DOR w analizie Kaplana-Meiera w populacji ITT</b></p>
Komentarz	<p>zakres w miesiącach: 0,0+; 35,0+ (znak + wskazuje ocenioną wartość)</p> <p>wyniki dotyczą populacji ITT (N=74)</p> <p>*z 74 pacjentów włączonych do badania (tzn. poddanych leukaferizie), 69 pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną, a 68 pacjentów otrzymało produkt Tecartus.</p> <p>(data odcięcia danych: 31 grudnia 2019)</p>
<b>Punkt końcowy 9</b>	
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D
Parametr	Inny
Parametr interwencja	Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej VAS. Badanie kwestionariuszem EQ-5D wykazało, że we wszystkich 5-ciu domenach w ocenie pacjentów kryteria w skali EQ-5D mają niższą wartość w 4 tygodniu obserwacji niż w trakcie kwalifikacji do badania i wracają do zbliżonych wartości wyjściowych w 6 miesiącu. W wizualnej skali analogowej (VAS) EQ-5D mediana wyniku wyjściowego wyniosła 85,0 (zakres: 75 do 95) po 4 tygodniach 78,0 (zakres: 60 do 89), z medianą 83,0 (zakres: 70 do 92) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 80 do 95) w 6 miesiącu.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Informacje z ChPL Tecartus

---

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Tecartus w badaniu fazy II ZUMA-2, w którym łącznie 82 pacjentów z nawrotowym/opornym MCL otrzymywało pojedynczą dawkę żywotnych limfocytów CAR-T ( $2 \times 10^6$  lub  $0,5 \times 10^6$  limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc.) na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała.

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały zespół uwalniania cytokin (91%), zakażenia (56%) oraz encefalopatia (51%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 57% pacjentów.

Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały encefalopatia (26%), zakażenia (28%) oraz zespół uwalniania cytokin (15%). Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 65% pacjentów.

Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (32%) 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%).

#### Informacje z badania ZUMA-2

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu Tecartus opisane w tym rozdziale zebrano podczas badania rejestracyjnego fazy II ZUMA-2. W badaniu tym łącznie 82 pacjentów z nawrotowym/opornym MCL otrzymywało pojedynczą dawkę limfocytów CAR-T. W kohorcie 1 - 68 pacjentów otrzymało zamierzoną dawkę docelową  $2,0 \times 10^6$  komórek CAR-T anty-CD19/kg m.c., w kohorcie 2 - 14 pacjentów otrzymało dawkę  $0,5 \times 10^6$  komórek CAR-T anty-CD19/kg m.c.

#### **Zdarzenia niepożądane (AE):**

U wszystkich 82 pacjentów leczonych Tecartus (KTE-X19) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia zgłaszanych z częstością >20% odpowiednio w kohorcie 1 i 2 należały: zespół uwalniania cytokin (CRS) (91% vs 93%), zdarzenie neurologiczne (63% vs 93%), trombocytopenia (74% vs 50%), neutropenia (87% vs 79%), niedokrwistość (69% vs 50%), infekcje (56% vs 57%).

Łącznie u 98% pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE). Wśród najczęstszych TEAE dowolnego stopnia zgłaszanych z częstością >20% wśród osób, które otrzymały infuzję KTE-X19 (N=82) były: gorączka (93%), niedociśnienie (56%), dreszcze (39%), drżenie (38%), niedotlenienie (37%), niedokrwistość (34%), zmniejszenie liczby leukocytów (33%), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), tachykardia (30%), zmęczenie (29%), ból głowy (27%), zmniejszenie liczby płytek krwi (27%), encefalopatia (26%), hypoalbuminemia (26%), stan splątania (24%), hiponatremia (24%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (23%), hipofosfatemia (22%), nudności (22%), duszności (21%).

AE stopnia  $\geq 3$  wystąpiły u 67 pacjentów (99%) w kohorcie 1 i u 13 pacjentów (93%) w kohorcie 2.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE) stopnia  $\geq 3$  zgłaszało 79% pacjentów w kohorcie 1 i 71% pacjentów w kohorcie 2, a TEAE stopnia 5 wystąpiło u 1 pacjenta w kohorcie 1.

#### **Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE):**

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 osób (71%) w kohorcie 1 i u 8 osób (57%) w kohorcie 2.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE) stopnia  $\geq 3$  zgłaszało 29 pacjentów w kohorcie 1 oraz 6 pacjentów w kohorcie 2, co stanowiło w obu kohortach 43%. Ciężkie TEAE stopnia 5. wystąpiło u 1 pacjenta w kohorcie 1.

Ciężkie zdarzenia neurologiczne wystąpiły u 22 osób (32%) w kohorcie 1 i u 4 osób (29%) w kohorcie 2. Ciężkie infekcje wystąpiły natomiast u 20 pacjentów (29%) w kohorcie 1 i u 3 pacjentów (21%) w kohorcie 2.

Trzech pacjentów (4%) zmarło z powodu AE, w tym:

Kohorta 1: 2 pacjentów (3%) zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5. innych niż progresja choroby - u 1 pacjenta wystąpiła bakteremia gronkowcowa, którą uznano za związaną z chemioterapią kondycjonującą i wlewem KTE-X19, a u drugiego pacjenta stwierdzono organizujące się zapalenie płuc związane tylko z chemioterapią kondycjonującą.

Kohorta 2: U 1 pacjenta (7%) doszło do śmiertelnego zdarzenia niepożądanego w postaci zatrzymania krążenia.

#### **Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych:**



---

Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

### **Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):**

Większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas badania to zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu:

#### *Zespół uwalniania cytokin (CRS)*

Łącznie (w obu kohortach) 91% badanych miało CRS dowolnego stopnia, najczęstszymi objawami były: gorączka (99% pacjentów), niedociśnienie (60%), niedotlenienie (37%) i dreszcze (33%).

W kohorcie 1, u 91% pacjentów raportowano wystąpienie CRS. Najczęstszymi objawami CRS dowolnego stopnia były: gorączka (100% pacjentów), niedociśnienie (56%) i niedotlenienie (37%). Większość badanych (76%) miała CRS stopnia 1. lub 2., 12% osób miało CRS stopnia 3, a 3% miało CRS stopnia 4. Żaden pacjent nie miał CRS w stopniu 5. Mediana czasu do wystąpienia CRS po infuzji KTE-X19 wynosiła 2 dni (zakres: 1 do 13 dni). Do dnia zaprzestania zbierania danych z badania ZUMA-2 CRS ustąpił u wszystkich badanych. Mediana czasu trwania CRS wynosiła 11 dni (zakres: 1 do 50 dni).

Prawie to samo zaobserwowano w kohorcie 2: średni czas do wystąpienia CRS po wlewie KTE-X19 wynosił 6 dni (zakres: 1 do 11 dni). Do dnia zaprzestania zbierania danych CRS ustąpił u wszystkich badanych w kohorcie 2. Mediana czasu trwania CRS wynosiła 10 dni (zakres: od 3 do 31 dni).

#### *Neurologiczne zdarzenia niepożądane, w tym obrzęk mózgu*

Łącznie (w obu kohortach) 68% pacjentów miało zdarzenie neurologiczne dowolnego stopnia. Najczęściej raportowano drżenie (38% badanych), encefalopatię (26% badanych), stan splątania (24% badanych) i afazję (18% badanych).

W kohorcie 1, 63% badanych miało co najmniej 1 zdarzenie neurologiczne dowolnego stopnia, 32% miało poważne zdarzenia neurologiczne. Najczęstszymi zdarzeniami neurologicznymi dowolnego stopnia były drżenie: (35%), encefalopatia (26%) i stan splątania (21%). Najczęstszymi zdarzeniami neurologicznymi stopnia  $\geq 3$  były: encefalopatia (18%), stan splątania (12%) i afazja (4%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia neurologicznego po wlewie KTE-X19 wyniosła 7 dni (zakres: od 1 do 32 dni). Zdarzenia neurologiczne ustąpiły u wszystkich z wyjątkiem 6 pacjentów do daty zaprzestania zbierania danych. Ponadto, u 2 pacjentów w chwili śmierci występowały m.in.: pobudzenie stopnia 2., stan splątania stopnia 3. i hiperestezja. Dla 37 pacjentów, u których zdarzenie neurologiczne ustąpiło, średni czas trwania zdarzenia wynosił 12 dni (zakres: od 1 do 567 dni). U 3 pacjentów wystąpiły zdarzenia neurologiczne wykraczające poza dzień 200, które przypisano chemioterapii kondycjonującej i KTE-X19. U 2 pacjentów wystąpiło drżenie stopnia 1. (odpowiednio od dnia 12 do dnia 236 i od dnia 60 do dnia 280), a u 1 pacjenta wystąpiły zaburzenia pamięci stopnia 2., które rozpoczęły się w dniu 533 i ustąpiły w dniu 571 (u tego pacjenta wystąpiły też inne zdarzenia neurologiczne, które wystąpiły między dniem 5 a dniem 72).

W kohorcie 2, 93% badanych miało co najmniej 1 zdarzenie neurologiczne dowolnego stopnia. Najczęstszymi zdarzeniami neurologicznymi dowolnego stopnia były: drżenie (50%), stan splątania (43%) i afazja (36%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia neurologicznego po infuzji KTE-X19 wynosiła 12 dni (zakres: od 3 do 262 dni). Trzech pacjentów miało zdarzenia neurologiczne, które trwały do daty zaprzestania zbierania danych. Ponadto, u 1 pacjenta w chwili śmierci występowały zdarzenia neurologiczne (encefalopatia 3. stopnia, stan splątania 2. stopnia i dysfagia 2. stopnia). W przypadku 9 pacjentów, u których zdarzenia neurologiczne ustąpiły, mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 17 dni (zakres: od 4 do 178 dni).

Wszystkie CRS i większość neurologicznych zdarzeń niepożądanych były odwracalne po odpowiednim postępowaniu, w tym leczeniu tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, zgodnie z wytycznymi.

59% pacjentów w kohorcie 1 było leczonych kortykosteroidami (z tocilizumabem lub bez), 71% leczono tocilizumabem (z kortykosteroidami lub bez), a 56% leczono kortykosteroidami i tocilizumabem. Niższy odsetek pacjentów potrzebował leków wazopresyjnych (22%) lub immunoglobulin (32%). Mniej więcej to samo zaobserwowano w kohorcie 2, nawet przy niższej dawce: 71% otrzymywało kortykosteroidy (z tocilizumabem lub bez), 79% było leczonych tocilizumabem (z kortykosteroidami lub bez), 64% było leczonych kortykosteroidami i tocilizumabem, 50% było leczonych lekami wazopresyjnymi, a 14% było leczonych immunoglobulinami.

#### *Przedłużająca się cytopenia (trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość)*

---

Łącznie (w obu kohortach) 93% badanych miało cytopenię dowolnego stopnia: trombocytopenia (70% badanych), neutropenia (85% badanych) i niedokrwistość (66% badanych).

W kohorcie 1, 74% pacjentów miało trombocytopenię, w tym 53% stopnia  $\geq 3$ . Łącznie 87% osób miało neutropenię, w tym 85% stopnia  $\geq 3$ . U 69% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z niedokrwistością dowolnego stopnia, w tym u 53% stopnia  $\geq 3$ . U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano cytopenii stopnia 5. Czas trwania zdarzenia analizowano jako obecne/pojawiające się w dniu 30 lub po 30 dni. Trombocytopenie stopnia 3. i 4. raportowano w dniu 30 lub po 30. dniu odpowiednio u 12% i 28% pacjentów oraz u 16% i 25% osób z neutropenią. Trzynastu pacjentów (19%) miało niedokrwistość stopnia 3. w dniu 30 lub później. Żaden z pacjentów nie miał niedokrwistości stopnia 4.

W kohorcie 2, 50% miało trombocytopenię, 79% miało neutropenię, a 50% miało niedokrwistość. Trombocytopenia stopnia 3. i 4. wystąpiła w dniu 30 lub później u 14% pacjentów. 14% pacjentów miało neutropenię 4. stopnia, która występowała w dniu 30 lub później. Jeden pacjent (7%) miał niedokrwistość stopnia 3. i żaden z pacjentów nie miał niedokrwistości stopnia 4.

#### *Infekcje*

Łącznie (w obu kohortach) 56% badanych miało infekcje. Najczęściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych (13% badanych) i zapalenie płuc (11% badanych). Infekcje pogrupowano w obrębie SOC (klasa układów i narządów, ang. System Organ Class) według etiologii (zakażenia i zarażenia pasożytnicze).

W kohorcie 1, 56% pacjentów miało zdarzenia niepożądane związane z infekcjami dowolnego stopnia, w tym 34% stopnia  $\geq 3$ . Jeden pacjent miał infekcję stopnia 5. (śmiertelna bakteremia gronkowcowa). 15% badanych miało infekcje bakteryjne, wśród których najczęstszymi były: zapalenie tkanki łącznej i bakteremia gronkowcowa (po 3%). Zakażenia wirusowe występowały u 16% pacjentów, najczęściej były to półpasiec i grypa (po 4%). Infekcje oportunistyczne zaobserwowano u 9% pacjentów. Zgłoszono dwa rodzaje zakażeń oportunistycznych: kandydozę jamy ustnej (6%) i grzybicze zakażenia skóry (3%). Aż 44% badanych miało inne rodzaje zakażeń nieokreślonymi patogenami, najczęściej były to infekcje górnych dróg oddechowych (13%), zapalenie płuc (10%) i zapalenie zatok (7%).

W kohorcie 2, 57% pacjentów miało infekcje dowolnego stopnia. Żaden pacjent nie miał infekcji stopnia 5. Najczęstsze były zapalenie płuc i infekcje górnych dróg oddechowych (po 14%). 7% stanowiły infekcje bakteryjne, 29% zakażenia wirusowe, 7% zakażenia oportunistyczne i 36% zakażenia nieokreślonymi patogenami.

#### *Hipogammaglobulinemia*

W kohorcie 1, 13 osób (19%) miało hipogammaglobulinemię, natomiast w kohorcie 2 u nikogo nie zaobserwowano tego zdarzenia.

#### *Arytmie serca*

Częstość występowania arytmii serca w kohorcie 1 była na poziomie 59% (40 pacjentów). Najwięcej pacjentów miało arytmie serca w stopniu 1. (38%) lub 2. (18%), natomiast arytmie stopnia 3. i 4. wystąpiły u pojedynczych pacjentów. Żaden pacjent nie miał arytmii stopnia 5.

#### *Niewydolność serca*

Łącznie (w obu kohortach) 5% badanych miało niewydolność serca dowolnego stopnia, żaden nie miał nasilenia stopnia  $\geq 4$ .

W kohorcie 1, łącznie 3 pacjentów (4%) miało niewydolność serca (dwóch pacjentów z obrzękiem płuc, jeden pacjent ze zmniejszoną frakcją wyrzutową). Żaden z pacjentów nie miał niewydolności serca stopnia 4. lub 5.

W kohorcie 2, u 1 pacjenta (7%) wystąpiła niewydolność serca (obrzęk płuc 3. stopnia), która wystąpiła w przebiegu CRS.

#### *Inne AE o szczególnym znaczeniu*

Nie odnotowano przypadków wtórnych nowotworów złośliwych związanych z leczeniem KTE-X19, a także żadnych przypadków zdarzeń immunologicznych, retrowirusów zdolnych do replikacji (RCR) lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). W kohorcie 1 zgłoszono jeden przypadek zespołu rozpadu guza nowotworowego w stopniu 3 związany z KTE-X19. Pacjent był leczony rasburykazą i zdarzenie ustąpiło następnego dnia.

---

Opisane wyżej zdarzenia niepożądane są zgodne z obserwowanymi w badaniach działaniami niepożądanymi innych produktów zawierających komórki CAR-T i są bezpośrednią konsekwencją sposobu działania tych produktów. Oczekuje się, że te zdarzenia niepożądane wystąpią w badaniu na podstawie wcześniejszych doświadczeń z tą klasą produktów.

#### *Immunogenność*

Immunogenność produktu Tecartus oceniano za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) wykrywającego przeciwciała wiążące FMC63, z których wywodzą się przeciwciała anty-CD19 CAR. Do tej pory nie stwierdzono żadnej immunogenności przeciwciał przeciwko limfocytom CAR-T anty-CD19. Wyniki wstępnego testu przesiewowego wykazały obecność przeciwciał u 17 pacjentów, jednakże weryfikujący wynik wstępnej oceny ortogonalny test komórkowy wykazał brak przeciwciał u wszystkich 17 pacjentów we wszystkich punktach czasowych, w których przeprowadzono testy. Nie ma dowodów wskazujących, że u tych pacjentów zmieniona została kinetyka wstępnej ekspansji, czynność limfocytów CAR-T i utrzymywanie się produktu Tecartus, ani też bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Tecartus.

---

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tecartus (ZUMA-2) było jednoramiennym, niekontrolowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy II oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność KTE-X19. Przeprowadzenie niekontrolowanego badania zostało uznane za dopuszczalne wg wcześniejszej opinii naukowej. Skuteczność produktu leczniczego Tecartus oceniano u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anti-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutinib lub akalabrutynib). Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie.

Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus w docelowej dawce  $2 \times 10^6$  komórek CAR T anti-CD19 / kg. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferazie.

W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

W analizie pełnego zbioru, przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty rejestracji (tj. daty wykonania leukaferazy) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta zarówno w pierwszej dacie odcięcia danych, tj. 24.07.2019 r. jak i w drugiej dacie odcięcia danych - 31.12.2019 r.

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej VAS. Badanie kwestionariuszem EQ-5D wykazało, że we wszystkich 5-ciu domenach w ocenie pacjentów kryteria w skali EQ-5D mają niższą wartość w 4 tygodniu obserwacji niż w trakcie kwalifikacji do badania i wracają do zbliżonych wartości wyjściowych w 6 miesiącu. W wizualnej skali analogowej (VAS) EQ-5D mediana wyniku wyjściowego wyniosła 85,0 (zakres: 75 do 95) po 4 tygodniach 78,0 (zakres: 60 do 89), z medianą 83,0 (zakres: 70 do 92) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 80 do 95) w 6 miesiącu.

Analiza danych z badania ZUMA-2 dla daty odcięcia 31.12.2019 wykazała, że mediana PFS przy użyciu oceny centralnej wg klasyfikacji Lugano dla populacji ITT wyniosła 16,2 miesiąca (95%CI: 9,9; NE), obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. wyniosła 84%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W momencie odcięcia danych najdłużej trwająca odpowiedź na leczenie wynosiła 35 miesięcy.

W rekomendacji NICE 2021 przedstawiono informację, że Komitet oceniający odnotował widoczną fazę *plateau* na krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Jednak Evidence Review Group (ERG) zaznaczyła, że począwszy od 12 miesiąca, na wykresy KM wpływ miała cenzura danych (tj. osoby, u których przeżycie jest nieznane poza punktem, w którym zostały ocenzone). W związku z tym, szacunki dotyczące przeżycia powyżej 12 miesięcy były wysoce niepewne. Komisja stwierdziła, że leczenie autologicznymi komórkami CD3 + transdukowanymi anti-CD19 jest klinicznie skuteczne, ale korzyści nie można określić ilościowo ze względu na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia oraz brak danych z badań porównawczych ze standardową opieką.

Leczenie KTE-X19 w badaniu ZUMA-2 wiązało się z dużą częstością występowania zdarzeń niepożądanych/działań niepożądanych (AE/ADR), a znaczna część AE/ADR miała nasilenie  $\geq 3$  stopnia i/lub była zaliczana do ciężkich AE/ADR:

- u wszystkich 82 pacjentów leczonych w badaniu ZUMA-2 KTE-X19 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane,
- łącznie u 98% pacjentów z obu badanych kohort odnotowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE). Wśród najczęstszych TEAE dowolnego stopnia zgłoszonych u  $>20\%$  pacjentów były: gorączka (93%), niedociśnienie (56%), dreszcze (39%), drżenie (38%), niedotlenienie (37%), niedokrwistość (34%), zmniejszenie liczby leukocytów (33%), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), tachykardia (30%), zmęczenie (29%), ból głowy (27%), zmniejszenie liczby płytek krwi (27%), encefalopatia (26%), hipoalbuminemia (26%), stan splątania (24%), hiponatremia (24%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (23%), hipofosfatemia (22%), nudności (22%), duszności (21%),

- 
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE) stopnia  $\geq 3$  zgłaszało 79% pacjentów w kohorcie 1 i 71% pacjentów w kohorcie 2, a TEAE stopnia 5. wystąpiło u 1 pacjenta w kohorcie 1,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 osób (71%) w kohorcie 1 i u 8 osób (57%) w kohorcie 2,
  - trzech pacjentów (4%) zmarło z powodu AE, w tym: jeden przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą, ale niezwiązany z KTE-X19, kolejny przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą i KTE-X19 – kohorta 1; trzeci pacjent zmarł na skutek wcześniejszego stanu chorobowego, który nie został uznany za związany z badanym leczeniem – kohorta 2.
  - żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Istotne zidentyfikowane zdarzenia niepożądane to: CRS, neurotoksyczność, cytopenie, infekcje, hipogammaglobulinemia. Łącznie w obu kohortach u zdecydowanej większości pacjentów występowały CRS (91% pacjentów) i zdarzenia neurologiczne (68% pacjentów). U znacznej części pacjentów raportowano również trombocytopenię (70%), neutropenię (85%) lub niedokrwistość (66%). Około połowa pacjentów cierpiała na epizod infekcyjny, a około 16% pacjentów miało hipogammaglobulinemię.

Istnieją pewne potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem tego produktu: wtórne nowotwory złośliwe, immunogenność, RCR, zespół rozpadu guza i wystąpienie GvHD. Ocena ryzyka wystąpienia tych zdarzeń będzie stanowiła część działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania terapii leka Tecartus opisanych w RMP (Risk Management Plan). W Kohorcie 1 wystąpił jeden przypadek zespołu rozpadu guza, który ustąpił po leczeniu rasbirykacją.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Szczegółowe informacje dotyczące ograniczeń związanych z analizą przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. Pojedyncza dawka produktu Tecartus zawiera  $2 \times 10^6$  żywych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od  $1 \times 10^6$  do  $2 \times 10^6$  komórek/kg mc.) lub maksymalnie  $2 \times 10^8$  żywych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji.
- Leczenie Tecartus jest poprzedzone chemioterapią limfodeplecyjną złożoną z podawanych przez 3 kolejne dni dożylnie cyklofosfamidu w dawce  $500 \text{ mg/m}^2$  i fludarabiny w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$ .
- W kosztach terapii uwzględniono jednorazowe podanie leku Tecartus oraz chemioterapię limfodeplecyjną, nie uwzględniono kosztów dodatkowych (np.: leków stosowanych w premedykacji). W przypadku chemioterapii limfodeplecyjnej dawka produktu leczniczego jest zależna od powierzchni ciała. Do wyliczeń dotyczących ilości przyjmowanego leku założono średnią powierzchnię ciała pacjenta równą  $1,82 \text{ m}^2$  (na podstawie wzoru Haycocka dla pacjenta ze wzrostem 170 cm i wagą 70 kg).
- Informacja o cenie leku pochodzi z bazy EURIPID i dotyczy Wielkiej Brytanii gdzie wg. EURIPID lek jest refundowany (data wyszukiwania: 11.01.2022 r.). Dostępna cena była ceną detaliczną netto, którą przeliczono do ceny hurtowej brutto stosując polski VAT na leki 8% oraz polską marżę urzędową detaliczną stosowaną dla najdroższych leków. Punktem odniesienia było 1 opakowanie leku.
- Koszt cyklofosfamidu pochodzi z pierwszej połowy 2021 r. a fludarabiny z 2019 r. z bazy NFZ. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1mg).
- Do przeliczenia ceny leku z waluty w jakiej była wyrażona czyli funtach szterlingach, na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r. wynoszącego 5,421 PLN za 1 GBP (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

#### 7.2.2. Wyniki

Tabela 10. Koszt terapii Tecartus łącznie z chemioterapią limfodeplecyjną (CL)

Substancja czynna	Powierzchnia ciała	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Lb. cykli w okresie	Dawka substancji czynnej w okresie	Cena za worek /1 mg	Koszt za terapię
Jednostka	[m <sup>2</sup> ]	[dni]	-	$10^6$ komórek* / [mg]	$10^6$ komórek* / [mg]	[dni]	$10^6$ komórek* / [mg]	[PLN]	[PLN]
Tecartus	-	1	1	40 - 200*	40 - 200*	1	40 - 200*		
Cyklofosfamid (CL)	1,82	1	1	909	909	3	2727	0,1	154
Fludarabina (CL)	1,82	1	1	55	55	3	164	4,7	767
Razem [PLN]									

### 7.2.3. Podsumowanie

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Tecartus dla jednego pacjenta wynosi ok. [redacted]. Zgodnie z ChPL, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecartus, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu i fludarabiny w podaniu dożylnym. **Oszacowany koszt powyższego schematu chemioterapii wynosi 921 PLN.** Należy podkreślić, że ze względu na brak refundacji cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu oraz braku refundacji fludarabiny w postaci dożylnej w Polsce, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

#### **ŁĄCZNIE KOSZTY TERAPII JEDNORAZOWEJ NA JEDNEGO PACJENTA:** [redacted]

Przy uwzględnieniu oszacowanej średniej wielkości populacji, tj. 232 pacjentów (min 140, max 300), roczne koszty refundacji wahają się [redacted].

Ze względu na fakt, że produkt Tecartus jest terapią jednorazową, nie dochodzi do efektu kumulowania populacji.

## 7.3. Model farmakoeconomiczny

### 7.3.1. Założenia

#### **1. Definicja**

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

#### **2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST**

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (CHPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu

#### **3. Proces**

- analizę przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.3) przy użyciu programu RStudio (wersja 1.3.959)
- do analizy zostało włączone badanie jednoramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*)
- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI)
- wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia (*ang. restricted mean survival time, RMST*).

#### **Etapy procesu**

##### **3.1. Rekonstrukcja danych**

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM[1]*. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia

Kapłana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

### 3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia oraz medianowy czas przeżycia w horyzoncie badania został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu `survminer(0.4.9)`[2].

## 4. Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z błędem standardowym (SE)
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kapłana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD

[1] Na Liu and J.Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

[2] <https://cran.r-project.org/web/packages/survminer/>

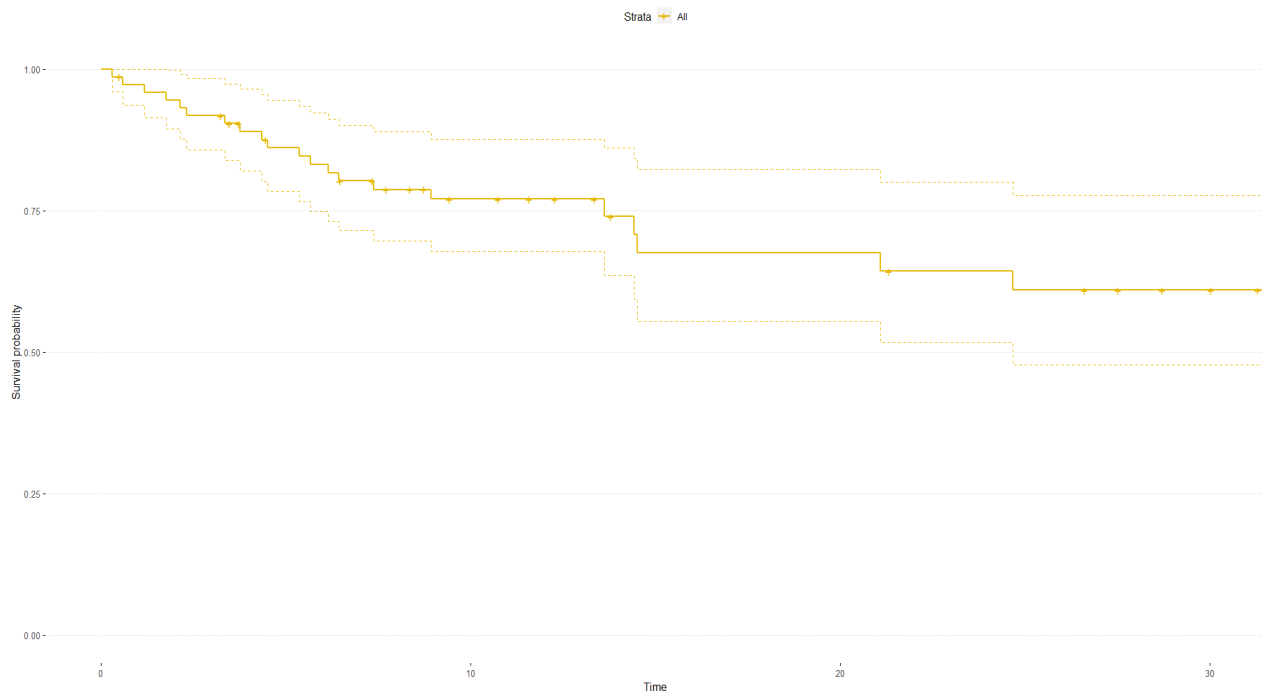
### 7.3.2. Wyniki

Tabela 11. Ocena niezaspokojonej potrzeby pacjentów

Wyniki - Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	
średni wiek pacjentów	65
horyzont czasowy badania [lata]	2,48
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej	
Średnia	17
minimum/95% CI - dolna granica	brak
maksimum/95% CI - górna granica	brak
Przewidywane lata życia – oceniana technologia lekowa	
Średnia	1,99
minimum/95% CI - dolna granica	brak
maksimum/95% CI - górna granica	brak
Utracone lata życia – oceniana technologia lekowa	
Średnia	15,01
minimum/95% CI - dolna granica	brak
maksimum/95% CI - górna granica	brak



## Wykres Kaplana Meiera na podstawie zrekonstruowanych danych IPD



### Komentarz

W polu średni wiek z badania - mediana zgodnie z ZUMA-2 ([Wang 2020](#)).

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej - na podstawie raportu [Trwanie życia w 2020 r.](#) określono jako prawdopodobieństwo zgonu wynoszące ponad 10%.

Przewidywane lata życia – oceniana technologia lekowa - wartość RMST wynikająca z estymacji (23,89 mies., tj. 1,99 roku).

Błąd standardowy RMST - 1,65 mies. tj. 0,14 roku.

Mediana OS nie została osiągnięta, dolny 95% przedział ufności wyniósł 24,67 mies. (tj. 2,06 roku).

Wartość RMST oszacowana na podstawie danych jest niższa niż mediana OS. Wynika to z faktu dużej kohorty pacjentów ocenzurowanych do 14 miesiąca analizy (34/74), następnie brak cenzurowania między 14. a 26 miesiącem (2 zgony) i dalszym cenzurowaniem po 26 mies. Łącznie ocenzurowano 53/74 pacjentów. **Informacja ta w znaczący sposób ogranicza możliwość wnioskowania i powoduje istotną niepewność co do rzeczywistego kształtu krzywej przeżycia stanowiącej podstawę do oszacowania LYG oraz do modelowania kosztów w horyzoncie dożywotnym.**

Ze względu na projekt badania (badanie jednoramienne, otwarte), nie można wykazać zysku lat dla ocenianej technologii. Ograniczenia związane z jakością danych (duży procent ocenzurowanych pacjentów we wczesnym etapie badania) w zasadny sposób uniemożliwiają przedstawienie wiarygodnych oszacowań dotyczących kosztowefektywności/kosztoużyteczności (odpowiednio wskaźnik ICER/ICUR) ocenianej technologii.

Ze względu na wykazanie istotnych ograniczeń związanych z jakością danych dotyczących przeżycia całkowitego, czasu trwania remisji, prawdopodobieństwa oraz czasu wystąpienia skutków niepożądanych leczenia (szczególnie ciężkich) w ocenianej populacji odstąpiono od modelowania ICER/ICUR.

Przedstawiono oszacowania dot. kosztu stosowania leczenia u jednego pacjenta (rozdział 7.2).

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą (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 medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-20r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania.

Do przeglądu systematycznego włączono 4 analiz. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
<b>SMC, 2021</b>	Populacja: pacjenci z R/R MCL, którzy uprzednio otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia (w tym inhibitor kinazy Brutona) Typ analizy: CUA Perspektywa: NHSScotland Horyzont: 50 lat	Tecartus vs standardowa terapia (R-BAC; R-bendamustyna; R-CHOP)	<u>ICER 49 711 GBP/QALY</u> <u>ICER (horyzont czasowy 20 lat) 54 540 GBP/QALY</u>
<b>CADTH, 2021</b>	Populacja: pacjenci z R/R MCL, którzy uprzednio otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia (w tym inhibitor kinazy Brutona) Typ analizy: CUA. Perspektywa: Kanadyjski system ochrony zdrowia Horyzont: dożywotni (50 lat) Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY	Tecartus vs BSC (m.in. bendamustyna+rytuksymab+bortezomib)	<u>Oszacowania wnioskodawcy</u> [\$ kanadyjski] ICER 89 557 \$/QALY Analiza wnioskodawcy wykazała wyższy koszt inkrementalny ze stosowania produktu Tecartus (628 322\$) i wyższe efekty inkrementalne (QALYs=7,02) Wyniki były najbardziej czułe na skuteczność kliniczną, założenia modelowania oraz zmiany horyzontu czasowego, ICER w zakresie od 104 570\$ do 422 416\$ na QALY. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na 99% zredukowanie ceny.
<b>Simons (USA), 2021</b>	Populacja: pacjenci z R/R MCL Typ analizy: CEA Perspektywa: system ochrony zdrowia USA Horyzont: dożywotni Próg opłacalności: 100 000-150 000 \$/QALY	Tecartus (KTE-X19) vs standardowa terapia (SoC)	<u>ICER 31 985\$/QALY</u>

<b>NICE, 2021</b>	Populacja: pacjenci z R/R MCL, którzy uprzednio otrzymali przynajmniej dwie linii leczenia (w tym inhibitor kinazy Brutona) Typ analizy: CUA. Perspektywa: NHS. Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% / rok (koszty i wyniki zdrowotne). Próg opłacalności: 30 000 GBP/QALY oraz 50 000 GBP/QALY	Tecartus vs R-BAC (rytuksymab, bendamustyna i cytarabina)	<u>Skorygowane oszacowanie wnioskodawcy:</u> ICER: 46 898 GBP/QALY; <u>Oszacowanie ERG</u> ICER w zakresie od 58 223 GBP/QALY do 72 920 GBP/QALY <u>Oszacowanie Komitetu NICE:</u> ICER w zakresie od 46 898 GBP/QALY do 72 920 GBP/QALY Preferowany ICER: 58 223 GBP/QALY
-------------------	---	---	--

## Podsumowanie

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne agencji HTA (NICE, SMC, CADTH) oraz jedną publikację Simons 2021 z USA. W oszacowaniach ICER wynosił w NICE (wartość preferowana przez NICE względem oszacowań wnioskodawcy) 58 223 GBP/QALY, w SMC 49 711 GBP/QALY, w CADTH 89 557 \$ kanadyjskich/QALY, a w publikacji z USA 31 985\$/QALY. Wszystkie dokumenty przeprowadziły porównanie produktu leczniczego Tecartus vs standardowa terapia, natomiast sama standardowa terapia różniła się w poszczególnych analizach – przykładowo NICE wskazał schemat R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina), w publikacji Simons jako *standard of care* (SoC) przyjęto koszyk zawierający kilka leków i schematów – bendamustynę, bortezomib, lenalidomid, wenetoklaks, akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib).

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu Leczenie 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 wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

**Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja, kraj/region/zasięg, link	rok,	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  <b>CADTH</b>  <b>2021</b>  Kanada  <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20Tecartus%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20Tecartus%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf</a>		Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym (r/r) chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK	pozytywna warunkowa	CADTH zaleca, aby Tecartus był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL) po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), jeśli zostaną spełnione określone warunki, m.in. <ul style="list-style-type: none"> <li>• produkt leczniczy Tecartus zostanie przepisany jako terapia jednorazowa przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach oferujących terapie komórkowe</li> <li>• koszt produktu Tecartus zostanie obniżony.</li> </ul>
Haute Autorite de Sante  <b>HAS</b>  <b>2021</b>  Francja  <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tecartus_210421_summary_ct19043.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tecartus_210421_summary_ct19043.pdf</a>		Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniaki z komórek płaszczka po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem BTK.	pozytywna	HAS rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Tecartus w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL) po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Has zwraca uwagę na niepewność co do skuteczności przy braku bezpośredniego porównania ze standardową terapią oraz niepewność związana z utrzymaniem skuteczności terapii w dłuższej perspektywie. Jednak ze względu na umiarkowaną dodaną wartość kliniczną decyzja HAS jest pozytywna.
Scottish Medicines Consortium  <b>SMC</b>  <b>2021</b>  Szkocja  <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6180/autologous-tecartus-final-july-2021-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6180/autologous-tecartus-final-july-2021-for-website.pdf</a>		Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (r/r MCL) po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK),	pozytywna warunkowa	SMC tymczasowo dopuszcza Tecartus we wskazanym: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) do użytku w ramach NHSScotland, z zastrzeżeniem ciągłej oceny i przyszłej ponownej oceny.  W jednoramiennym, otwartym badaniu fazy II u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 (KTE-X19) (Tecartus®) poprawiły ogólny wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z historycznymi kontrolami. Opinia ta, ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/listy, które są równoważne lub niższe. Niniejsza rada uwzględnia opinie ze spotkania dotyczącego zaangażowania pacjentów i klinicystów (PACE).
National Institute for Health and Care Excellence  <b>NICE</b>  <b>2021</b>  Anglia  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/resources/autologous-anticd19transduced-cd3-cells-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82609324626373">https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/resources/autologous-anticd19transduced-cd3-cells-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82609324626373</a>		Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka po zastosowaniu inhibitora BTK	pozytywna	Nie ma standardowego leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po zastosowaniu inhibitora BTK. Najczęstszą opcją leczenia jest rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC). Autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 są chimerycznym receptorem antygenowym (CAR) w terapii limfocytów T. Terapia wykorzystuje własne limfocyty T pacjenta, które zostały zmodyfikowane tak, aby przylatywały się do komórek rakowych i zabijały je.  Dowody z badań autologicznych komórek CD3+ transdukowanych anty-CD19, które nie porównują terapii z niczym innym, sugerują, że chorzy mogą żyć dłużej i mieć więcej czasu przed nawrotem

			<p>choroby. Jednak dowody nie są pewne ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krótka kontynuacja</li> <li>• mała liczba pacjentów</li> <li>• niepewność co do tego, jak długo ludzie faktycznie żyją</li> <li>• brak dowodów porównujących autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 bezpośrednio z najpowszechniejszym leczeniem alternatywnym.</li> <li>• nie ma również wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy można wyleczyć osoby leczone autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19.</li> </ul> <p>Autologiczne komórki CD3+ transdukowane anty-CD19 spełniają kryteria NICE, aby można je było uznać za leczenie przedłużające życie pod koniec życia. Dzieje się tak dlatego, że osoby chore prawdopodobnie żyją krócej niż 24 miesiące, a to leczenie może przedłużyć ich życie o co najmniej 3 miesiące. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności dla autologicznych komórek CD3+ transdukowanych przeciwko CD19 w porównaniu z najczęściej stosowanym leczeniem alternatywnym nie są znane, ponieważ ostateczne dane dotyczące przeżycia dla autologicznych komórek CD3+ transdukowanych przeciwko CD19 nie są jeszcze dostępne. Jednak wczesne szacunki sugerują, że może to być opłacalne, a zbieranie dalszych danych dotyczących przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego i wieku, w którym rozpoczyna się leczenie, zmniejszy niepewność w dowodach. W związku z tym zaleca się stosowanie autologicznych komórek CD3+ transdukowanych przeciwko CD19 jako opcji w ramach Cancer Drugs Fund.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p><b>G-BA 2021</b></p> <p>Niemcy</p> <p><a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_BAnz.pdf</a></p>	<p>Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniaki z komórek płaszczka po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem BTK.</p>	<p>pozytywna</p>	<p>G-BA rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Tecartus w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (R/R MCL) po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).</p>

## Podsumowanie

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, w tym trzy pozytywne (G-BA 2021, NICE 2021, HAS 2021) oraz dwie pozytywne warunkowe (CADTH 2021, SMC 2021). Rekomendacja SMC 2021 zastrzega ciągłą ocenę produktu leczniczego Tecartus. Natomiast CADTH wydał decyzję pozytywną pod warunkiem, że produkt leczniczy Tecartus zostanie przepisany jako terapia jednorazowa przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach oferujących terapię komórkową oraz koszt produktu zostanie obniżony. Agencja AWMG odstąpiła od oceny ze względu na raport NICE, a agencja NICE ze względu na brak złożenia dokumentów przez firmę.

---

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Tecartus dla jednego pacjenta wynosi ok. [REDAKTOWANO]. Zgodnie z ChPL, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecartus, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu i fludarabiny w podaniu dożylnym. **Oszacowany koszt powyższego schematu chemioterapii wynosi 921 PLN.** Należy podkreślić, że ze względu na brak refundacji cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu oraz braku refundacji fludarabiny w postaci dożylnej w Polsce, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

### **ŁĄCZNIE KOSZTY TERAPII JEDNORAZOWEJ NA JEDNEGO PACJENTA:** [REDAKTOWANO]

Przy uwzględnieniu oszacowanej średniej wielkości populacji, tj. 232 pacjentów (min 140, max 300), roczne koszty refundacji wahają się [REDAKTOWANO].

W związku z ograniczeniami, wynikającymi z przedstawionych w analizie danych (w szczególności w zakresie przeżycia, osiągnięcia trwałej remisji, profilu oraz czasu wystąpienia możliwych zdarzeń niepożądanych), odstąpiono od przeprowadzania analizy kosztu-użyteczności/ kosztowej efektywności wraz ze wskaźnikami inkrementalnymi (odpowiednio ICUR/ ICER) w ramach niniejszej oceny.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne agencji HTA (NICE, SMC, CADTH) oraz jedną publikację (Simons 2021) z USA. W oszacowaniach ICER (rozumiany jako wysokość kosztu leczenia względem ilości życia skorygowanej o jakość [ICUR]) wynosił w NICE 46 898 GBP/QALY, w SMC 49 711 GBP/QALY, w CADTH 89 557 \$ kanadyjskich/QALY, a w publikacji z USA 31 985\$/QALY. Wszystkie dokumenty przeprowadziły porównanie produktu leczniczego Tecartus vs standardową terapią. Wymienione wyżej analizy bazowały na heterogenicznych założeniach, co skutkuje istotnymi rozbieżnościami w zakresie oszacowanego inkrementalnego za 1 QALY.

**Powyższe oszacowania należy zatem traktować jako orientacyjne i lokować w określonym kontekście systemu opieki zdrowotnej.**

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Analizując ocenę Europejskiej Agencji Leków można wskazać na następujące ograniczenia badań:

- badanie rejestracyjne ZUMA-2 było badaniem otwartym, bez grupy kontrolnej;
- badanie ZUMA-2 nie zostało jeszcze ukończony, ale nie rekrutuje już pacjentów;
- krótki okres obserwacji;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu;

EMA wskazuje, że dostępne dane są niekompletne i niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić długotrwałą skuteczność produktu leczniczego Tecartus. Z tego powodu Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi udzielił pozwolenia na rejestrację w trybie warunkowym produktu Tecartus.

W rekomendacji NICE 2021 przedstawiono informację, że Komitet oceniający odnotował widoczną fazę *plateau* na krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Jednak. Evidence Review Group (ERG) zaznaczyła, że począwszy od 12 miesięcy, na wykresy KM wpływ miała cenzura danych (tj. osoby, u których przeżycie jest nieznane poza punktem, w którym zostały ocenzone). **W związku z tym, szacunki dotyczące przeżycia powyżej 12 miesięcy były wysoce niepewne.** Eksperti kliniczni zauważyli, że potrzebne są 3 lata obserwacji, aby dostarczyć wiarygodnych dowodów na leczenie, a kliniczny konsensus jest taki, że nawracający lub oporny chłoniak z komórek płaszczą jest na ogół nieuleczalny. Zauważyli również, że przeszczepy komórek macierzystych leczą tylko niewielki odsetek pacjentów, ale szacują, że potencjalnie 30% osób z pełną odpowiedzią na autologiczne komórki CD3 + transdukowane anty-CD19 może zostać wyleczonych.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Według danych przedstawionych w EPAR Tecartus spośród wszystkich pacjentów leczonych produktem Tecartus w trakcie badania ZUMA-2, rasy kaukaskiej było 62 z 68 (91,18 %) uczestników. Badania nie były przeprowadzane na terenie Polski (ośrodki badawcze znajdowały się na terenie Francji, Niemiec, Holandii oraz Stanów Zjednoczonych).

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Oszacowania dotyczące kosztu stosowania ocenianej technologii opracowano na podstawie informacji z bazy EURIPID na podstawie jednego źródła (cena z Wielkiej Brytanii) oraz, w zakresie chemioterapii limfodeplecyjnej, na podstawie danych rozliczeniowych NFZ. Lek produkowany jest w sposób zindywidualizowany, przez co rzeczywisty koszt stosowania technologii może być odmienny w przypadku różnych grup pacjentów.

Dodatkowo w ocenie nie uwzględniono konieczności zapewnienia dostępu do (i możliwej konieczności stosowania) tocilizumabu w przypadku zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Zgodnie z ChPL Tecartus dawka tocilizumabu musi być dostępna w trakcie infuzji a druga - dostępna w czasie do 8 godzin od podania poprzedniej dawki. Częstość występowania zdarzeń wymagających zastosowania leku wskazano w publikacji Wang 2020 na 91% (zdarzenia łącznie, w tym zdarzenia stopnia 1. o ile nie ustąpią w ciągu 24 godzin), z czego stopnia 2. i więcej 62%, co wskazuje na zasadność uwzględnienia tego kosztu.

Lek RoActemra (tocilizumab) jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.33 we wskazaniu LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (ICD-10: M05, M06, M08).

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie przeprowadzono modelowania farmakoekonomicznego.

---

## 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Przedstawione w analizie dane charakteryzują się wysoką niepewnością. Szczególnie wrażliwym punktem są oszacowania dotyczące skuteczności terapeutycznej w dłuższym horyzoncie obserwacji (tj. powyżej 12 miesięcy od podania terapii) co w istotny sposób warunkuje oszacowania dotyczące efektywności kosztowej stosowanej technologii. Oszacowania przedstawione w analizach HTA innych autorów w sposób istotny różnią się założeniami oraz przedstawionymi wynikami. W ocenie NICE (2021) sugeruje się, iż śmiertelność u pacjentów, którzy zastosowali leczenie, będzie wyższa niż w populacji generalnej nawet w przypadku pełnego wyleczenia. Nieznane jest również to, czy osoby po leczeniu (w tym wyleczeniu) wykazują podobną użyteczność stanów zdrowia co osoby w pełni zdrowe. Warunkuje to dodatkową niepewność związaną z QALYG.



---

## **9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH**

### **9.1. Populacja docelowa**

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 (BTK).

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym ZUMA-2, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Inne punkty końcowe:
  - Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
  - Czas trwania odpowiedzi (DOR) tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (PR lub lepszej) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej (w szczególności oceniano czas trwania CR lub PR do progresji lub nawrotu)
  - Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) [% (95% CI)] – 84 (73,4; 91,3);
- 33-miesięczny wskaźnik DOR [% (95% CI)] – 50,8 (33,3; 65,8);
- 36-miesięczny wskaźnik PFS [% (95% CI)] – 43,0 (26,7; 58,3);
- 36-miesięczny wskaźnik OS [% (95% CI)] – 63,2 (48,5; 74,8);

Mediana okresu obserwacji [msc.]: 16,8 (7,2; 37,6)

## 10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Wang 2020	Wang M, Munoz J, Goy A, et. all, KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, N Engl J Med 2020 Apr 2;382(14):1331-1342. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111111/">KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma (nih.gov)</a>
Kersten 2020	Kersten MJ., Munoz J, Milpied N, et. all, CN324 Patient Reported Outcomes Among Kte-X19 CAR T Treated Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL), Value in Health, wol. 23, supp. 2: s479, 1 grudzień 2020. [abstrakt konferencyjny] <a href="https://doi.org/10.1016/j.vhval.2020.100511">PCN324 Patient Reported Outcomes Among Kte-X19 CAR T Treated Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL) (valueinhealthjournal.com)</a>
ChPL Tecartus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecartus: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf</a>
EPAR Tecartus	EMA Assessment Report Tecartus: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
HAS 2021	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tecartus_210421_summary_ct19043.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tecartus_210421_summary_ct19043.pdf</a>
CADTH 2021	<a href="https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20Tecartus%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0219%20Tecartus%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf</a>
NICE 2021	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/resources/autologous-anticyd19transduced-cd3-cells-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82609324626373">https://www.nice.org.uk/guidance/ta677/resources/autologous-anticyd19transduced-cd3-cells-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82609324626373</a>
ESMO 2018	<a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935482-1">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935482-1</a>
SMC 2021	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6180/autologous-tecartus-final-july-2021-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6180/autologous-tecartus-final-july-2021-for-website.pdf</a>
G-BA 2021	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_BAnz.pdf</a>
ESMO 2017	<a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42151-0/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42151-0/pdf</a>
NCCN 2021	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a>
Pozostałe publikacje	
Simons 2021	Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinter GA, Inocencio T, Wade SW, Bennison C, Shah B. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):421-431. doi: 10.1080/13696998.2021.1894158. PMID: 33634729. <a href="https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/13696998.2021.1894158?needAccess=true">https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/13696998.2021.1894158?needAccess=true</a>
AWA Revlimid 2019	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. Nr: OT.4331.29.2019. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/AWA/106_AWA_OT.4331.29.2019_Revlimid_MCL_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/AWA/106_AWA_OT.4331.29.2019_Revlimid_MCL_BIP.pdf</a>
TLK Tecartus	Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tecartus we wskazaniu: W leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona(ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK). <a href="https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Raport_TLK_0230.pdf">https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Raport_TLK_0230.pdf</a>
Prochorec-Sobieszek 2016	Prochorec-Sobieszek M, Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B — ważne zmiany. Hematologia 2016, tom 7, nr 4, 261–272 <a href="https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/51373">https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/51373</a>

---

## 11. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1: schemat badania ZUMA-2 [Otwórz](#)

Załącznik nr 2: Tecartus strategia wyszukiwania badań [Otwórz](#)

Załącznik nr 3: Tecartus strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych HTA [Otwórz](#)