



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Breyanzi (lizokaptagen maraleucel)
we wskazaniu:

leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym
lub opornym na leczenie chłoniakiem
grudkowym stopnia 3B
po zastosowaniu dwóch lub więcej linii
leczenia systemowego

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 4/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	9
1.1. Przedmiot analizy	9
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	9
1.3. Ocena populacji docelowej	10
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych	10
1.5. Ocena siły interwencji.....	10
1.6. Ocena ekonomiczna.....	11
1.7. Ocena niepewności wnioskowania	11
2 PRZEDMIOT ANALIZY	13
2.1 Informacje podstawowe	13
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	15
2.2.1. Przeciwwskazania.....	15
2.2.2. Diagnostyka	15
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	18
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	18
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	18
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	20
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	21
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	24
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	27
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	31
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	31
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	31
3.6. Horizon scanning.....	32
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	34
4.1. Szacowanie wielkości populacji	34
4.1.1. Opis metodyki	34
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	35
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	35
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	36
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	36
5.2. Opis badań	36
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	43
5.4. Ocena jakości badań.....	46
5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE	46

5.4.2. Opis komparatora.....	46
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	48
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	48
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	49
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	49
5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	49
6. OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	50
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	50
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	51
6.3. Podsumowanie siły interwencji	56
7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	58
7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	58
7.1.1. Założenia	58
7.1.2. Dane wejściowe i wyniki	59
7.2. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	60
7.3. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	61
7.4. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	63
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	64
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	64
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	64
8.3. Niepewność dodatkowych danych.....	64
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	64
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	64
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	64
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	65
9.1. Populacja docelowa	65
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	65
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	65
10. PIŚMIENNICTWO	66
11. ZAŁĄCZNIKI	68
11.1. Fragmenty EPAR.....	68
11.2. Strategie wyszukiwania	71
11.3. Diagram selekcji badań	72
11.4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	72
11.5. Diagram selekcji analiz ekonomicznych.....	73

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
auto-HSCT	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
Axi-cel	aktykaptagen cyloleucel (ang. <i>axicabtagene ciloleucel</i>)
BICR	zaślepiiony niezależny przegląd (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>)
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAR-T	terapia limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CR	odpowiedź kompletna (ang. <i>complete response</i>)
CRR	wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DHL/THL	chłoniak podwójnego/potrójnego trafienia (ang. <i>double hit lymphoma/triple hit lymphoma</i>) – wystąpienie podwójnej translokacji genów BCL2 i MYC ("double hit") lub potrójnej z obecnością rearanżacji BCL6 ("triple hit")
DL	poziom dawki (ang. <i>dose level</i>)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DLI	infuzja limfocytów dawcy (ang. <i>donor leukocyte infusion</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
ECHO	echokardiogram

ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ECOG PS	stan sprawności ECOG (ang. <i>ECOG Performance Status</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz dot. jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz dot. jakości życia pacjentów (ang. <i>The EQ-5D-5L descriptive system</i>)
EQ-VAS	wzrokowa skala analogowa (ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESS	efektywna wielkość próby (ang. <i>effective sample size</i>)
FACT-LymS	funkcjonalna ocena terapii nowotworowej dla chłoniaka, podskala "dodatkowych wątpliwości" (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma "Additional concerns" Subscale</i>)
FAERS	system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
FL3B	chłoniak grudkowy stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>)
FLIPI	międzynarodowy indeks prognostyczny chłoniaków grudkowych (ang. <i>follicular lymphoma international prognostic index</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i>)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HGBL	chłoniak wysokiego stopnia z komórek B (ang. <i>high-grade B-cell lymphoma</i>)
HGL	chłoniak wysokiego stopnia (ang. <i>high grade lymphoma</i>)
HIV	wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
i.v.	wstrzyknięcie dożylnie (ang. <i>intravenous injection</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)

ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IHME	Instytut Metryk Zdrowia i Ewaluacji (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
INHL	chłoniak nieziarniczy o powolnym przebiegu (ang. <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
INMB	inkrementalna korzyść pieniężna netto (ang. <i>incremental net monetary benefit</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPD	dane poszczególnych pacjentów (ang. <i>individual patient data</i>)
IPI	międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (ang. <i>international prognostic index</i>)
IQWiG	(niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IRC	niezależna komisja weryfikacyjna (ang. <i>independent review committee</i>)
ITT	intencja leczenia (ang. <i>intention to treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LBCL	chłoniak z dużych komórek B (ang. <i>large B-cell lymphoma</i>)
LDC	chemioterapia limfodeplecyjna (ang. <i>lymphodepletion chemotherapy</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
Liso-cel	lizokaptagen maraleucel (ang. <i>lisocabtagene maraleucel</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MAIC	porównanie pośrednie po korekcie o różnicę w charakterystyce populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MedDRA	Słownik Medyczny dla Działalności Regulacyjnej (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MUGA	scyntygrafia bramkowana serca (ang. <i>multigated acquisition</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NA	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI CTCAE	Standardowe Kryteria Terminologiczne Zdarzeń Niepożądanych opracowane przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event</i>)
NE	zdarzenie neurologiczne (ang. <i>neurological event</i>)
NHL	chłoniak nie-Hodgkina (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NHS	narodowa służba zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMR	jądrowy rezonans magnetyczny (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>)

non-PD	brak progresji choroby (ang. <i>non progression disease</i>)
NOS	chłoniak inaczej nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PE	zatorowość płucna (ang. <i>pulmonary embolism</i>)
PET	pozytonowa emisyjna tomografia
PET-CT	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. <i>positron emission tomography-computed tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PMBCL	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	opinia uczestników badania (ang. <i>patient-reported outcome</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>)
QALYs	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
R/R	nawrotowy/oporny (ang. <i>refractory/resistant</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
scFv	jednołańcuchowy fragment zmienny (ang. <i>single-chain variable fragment</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
SOCs	klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ classes</i>)
SPD	suma iloczynu średnic prostopadłych (ang. <i>sum of the product of perpendicular diameters</i>)
tFL	transformowany chłoniak grudkowy (ang. <i>transformed follicular lymphoma</i>)
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
TLK	technologia lekowa o wysokiej wartości klinicznej
TLS	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>)
UE	Unia Europejska
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO	światowa organizacja zdrowia (ang. <i>world health organisation</i>)
WTP	próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1. Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) zarejestrowany we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

Pozostałe zarejestrowane wskazania leku Breyanzi stanowią: „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego” oraz „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego”.

Leczenie produktem leczniczym Breyanzi polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Leczenie wstępne obejmuje podawaną dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu i fludarabiny. Dodatkowo, 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi, u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁.

Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki. Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z FL3B oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*, FL) jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (ang. *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*, INHL). Wywodzi się z małych komórek B.

Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych wzrasta z wiekiem, z medianą zachorowania 59 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn. Według informacji zawartych w publikacji przeglądowej Barraclough 2021, pacjenci z FL3B stanowią 5-10% przypadków FL.

Istnieje konsensus co do tego, że FL3B ma agresywny przebieg, odpowiadający przebiegowi chłoniaka z rozlanych dużych komórek B (DLBCL). Rozróżnienie pomiędzy FL3B i DLBCL opiera się głównie na histologii, występuje jednak duża zbieżność w profilu ekspresji genów, biologii choroby i obrazu klinicznego. Rokowanie u chorych z nawrotowym i opornym DLBCL jest złe, z przewidywanym czasem życia 12 miesięcy przy obecnie dostępnych terapiach. Przyjęto więc analogiczne rokowania dla chorych z FL3B.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn.

Z uwagi na fakt, że mediana wieku zachorowania na FL3B wynosi 59 lat, a rokowania dla pacjentów stosujących obecnie dostępne terapie wskazują przeżycie bliskie 1 roku, szacunkowy wiek zgonu pacjentów przyjęto jako 60 lat. Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wynoszą 22,90. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wynoszą 21,90. Wyłonione ograniczenia badań rejestracyjnych uniemożliwiają oszacowanie inkrementalnych korzyści zdrowotnych wynikających z przyjmowania ocenianej interwencji.

Komentarz Analityków

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji zalecane jest stosowanie produktów leczniczych opartych na technologii CAR-T: aksykabtagenu cyloleucelu, tisagenlecleucelu lub lizokaptageny maraleucelu – stanowiącego lek oceniany w niniejszym raporcie. Autorzy wytycznych nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie. Żadna z terapii CAR-T nie jest w Polsce dostępna w ramach finansowania ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanym

wskazaniem. Aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel dostępne są w Polsce w ramach programu lekowego dla pacjentów z chłoniakami z dużych komórek B. W związku z powyższym lizokaptagen maraleucel stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w ocenianej populacji.

1.3. Ocena populacji docelowej

Przeprowadzone oszacowanie wielkości populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia lizokaptagenem maraleucelem wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby 70 (53-90) osób rocznie.

Lizokaptagen maraleucel podawany jest jednorazowo, w związku z czym w kolejnych latach nie następuje kumulacja leczonych nim pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie w wariacie maksymalnym jest więc równa liczbie nowych przypadków rozpoznania choroby.

Przyjęte założenia oraz jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu, dla przykładu zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowane w Polsce w innych wskazaniach aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel, wpływają na niepewność wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Badania rejestracyjne 017001 (TRANSCEND NHL) oraz JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) są badaniami jednoramiennymi bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokich ocen jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt oba), wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności leczenia preparatem Breyanzi w ocenianym wskazaniu jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Ze względu na dostępność alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowane byłoby zaprojektowanie badania dwuramiennego RCT porównującego dwie terapie CAR-T we wskazaniu. Brak bezpośredniego porównania z grupą kontrolną oraz mała liczebność uczestników badania z analizowanym wskazaniem ograniczają wiarygodność wnioskowania. Wymienione ograniczenia uniemożliwiają obliczenie inkrementalnych efektów zdrowotnych dla ocenianej technologii.

1.5. Ocena siły interwencji

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Dla żadnego z badań rejestracyjnych w EPAR Breyanzi nie zostały przedstawione wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji pacjentów chorujących na FL3B. Podano informację, że w momencie odcięcia danych 04.01.2021 wszyscy pacjenci z FL3B żyli.

Zarówno wskaźnik CR, jak i ORR, wyniosły 100% w przypadku uczestników z FL3B (4/4 pacjentów w badaniu 017001 oraz 2/2 pacjentów w badaniu JCAR017-BCM-001). Należy tu jednak zaznaczyć bardzo ograniczoną liczbę uczestników z FL3B w każdym z badań, która wpływa negatywnie na wiarygodność wnioskowania o skuteczności dla tej populacji pacjentów.

Dane dotyczące jakości życia zostały w badaniach rejestracyjnych uwzględnione dla całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest szczegółowych danych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Istotnym czynnikiem ograniczającym możliwość wnioskowania jest czas obserwacji uczestników badań. W badaniu rejestracyjnym I fazy mediana czasu obserwacji wyniosła 19,9 miesiąca, w badaniu II fazy - 11,6 miesiąca. Przy szacowanym przeżyciu chorych stosujących dostępne terapie wynoszącym ok. 12 miesięcy, czas obserwacji w badaniach pozostaje zbyt krótki, by móc wnioskować o zmianie w przeżyciu pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badań 017001 i JCAR017-BCM-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obciążone znaczną niepewnością. Możliwość wiarygodnej interpretacji wyników ogranicza również bardzo mała liczba uczestników z FL3B w badaniach rejestracyjnych (4 uczestników z FL3B w badaniu I fazy, 2 w badaniu II fazy).

Bezpieczeństwo stosowania

U uczestników badań z FL3B nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku. Ograniczona liczebność uczestników z chłoniakiem grudkowym w badaniach klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa leku Breyanzi (ukazanych w EPAR) oraz brak (VigiAccess, EudraVigilance, ChPL) lub znikoma ilość (FAERS) doniesień o wystąpieniu działań niepożądanych u tych pacjentów, uniemożliwiają właściwą ocenę bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu leczniczego dla tej grupy pacjentów.

W szerszej populacji pacjentów – z którymkolwiek z zarejestrowanych dla Breyanzi wskazań - zgodnie z ChPL Breyanzi, do najczęstszych działań niepożądanych należą: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%). Profil zgłaszanych działań niepożądanych w bazach FAERS, VigiAccess i EudraVigilance zbliżony jest do profilu zgłoszonych działań niepożądanych w ChPL. Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Dane dotyczące jakości życia wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia według pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie w stosunku do wartości początkowych. Jednakże krótki okres obserwacji wprowadza niepewność dotyczącą możliwości wystąpienia odległych działań niepożądanych. Ponadto brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym oraz, ponownie, brak danych dotyczących jakości życia szczegółowo dla pacjentów z analizowanym wskazaniem, wpływają na ograniczenie wnioskowania.

1.6. Ocena ekonomiczna

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

Przeprowadzono zestawienie kosztów leczenia obecnie refundowaną opcją terapeutyczną (obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną) z kosztem podania ocenianej interwencji (Breyanzi).

W kosztach terapii ocenianą interwencją uwzględniono koszt leku Breyanzi, a nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. premedykacji, kosztów leczenia działań niepożądanych terapii, kosztów hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na cenę sumaryczną.

Tabela 1. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt leczenia [PLN]	2 046 893,28	245 059,46	1 801 833,82

Szacunkowy koszt leczenia komparatorem jest o ok 1,8 mln PLN niższy od kosztu leczenia ocenianą technologią. Z uwagi na wyłonione ograniczenia uniemożliwiające porównanie efektów zdrowotnych terapii ocenianą technologią i komparatorem, Analitycy Agencji poprzestali na zestawieniu kosztów obu interwencji.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leku Breyanzi u pacjentów z ocenianym wskazaniem.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną – kanadyjską (CADTH), która wydała warunkowo pozytywną ocenę dla analizowanego leku, jednak wykluczyła oceniane wskazanie. Powodem wykluczenia jest mała liczba pacjentów z tym wskazaniem (4 pacjentów z FLB) uczestniczących w badaniu rejestracyjnym, która zdaniem CADTH utrudnia wyciąganie wniosków na temat efektów stosowania u nich lizokaptagenu maraleucelu.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością. Poniżej wskazano główne elementy, które zdaniem Analityków Agencji stanowią źródło niepewności:

- wczesna faza badań rejestracyjnych (jedno jest fazy I, drugie jest fazy II);
- mała liczba uczestników z analizowanym wskazaniem w badaniach rejestracyjnych (4/298 w badaniu fazy I i 2/45 w badaniu fazy II);
- brak komparatora, niezaślepiena próba, brak randomizacji;
- krótki czas obserwacji pacjentów objętych badaniem;
- pierwszorzędnym punktem końcowym badania był wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi;

- Dla pacjentów z analizowanym wskazaniem nie zostały przedstawione wyniki w zakresie OS, PFS i jakości życia.

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 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Breyanzi 1,1–70 × 10 ⁶ komórek/ml, dyspersja do infuzji, produkt leczniczy jest pakowany w jedną lub kilka fiolek zawierających dyspersję 5,1–322 × 10 ⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR (1,1–70 × 10 ⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR/ml) zawieszonych w roztworze krioprezerwacyjnym; do uzyskania dawki produktu leczniczego Breyanzi może być konieczne użycie więcej niż jednej fiołki składnika z komórkami CD8+ i (lub) składnika z komórkami CD4+, całkowita objętość do podania i liczba wymaganych fiolek może różnić się dla każdego składnika z komórkami; kod EAN: brak; numer GTIN: brak.
Substancja czynna	lizokaptagen maraleucel
Oceniane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> , FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. ICD-10: C82 -Chłoniak niezłośliwy guzkowy [grudkowy], C82.40 – chłoniak grudkowy stopnia 3B (kod nie uwzględniony w polskich słownikach) ICD-11: 2A80.2 – chłoniak grudkowy stopnia 3
Kryteria diagnostyczne	Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy wykonać badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusem HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV i czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV lub czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu. Pozostałe kryteria diagnostyczne odnoszą się do monitorowania stanu pacjenta przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie leczenia i zostały przedstawione w rozdziale 2.2.1.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none">• Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.• Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

<p>Dawkowanie</p>	<p>Produkt leczniczy Breyanzi jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Leczenie polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednej lub większej liczbie fiolek. Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR (i obejmuje dwa składniki: składnik z komórkami CD4+ i składnik z komórkami CD8+ w docelowym stosunku 1:1) w zakresie $44-120 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.</p> <p>Schemat leczenia:</p> <p>Przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi muszą być dostępne: co najmniej 1 dawka tocilizumabu na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) oraz wyposażenie ratunkowe dla każdego pacjenta. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.</p> <p><u>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna):</u></p> <p>Należy podawać dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m^2 /dobę i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 /dobę. Informacje dotyczące dostosowania dawki w przypadku zaburzenia czynności nerek znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego cyklofosfamidu i fludarabiny.</p> <p>Produkt leczniczy Breyanzi należy podać po upływie od 2 do 7 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.</p> <p>W przypadku opóźnienia podania infuzji produktu leczniczego Breyanzi po zakończeniu chemioterapii limfodeplecyjnej o więcej niż 2 tygodnie należy ponownie zastosować u pacjenta chemioterapię limfodeplecyjną przed podaniem infuzji.</p> <p><u>Premedykacja:</u></p> <p>W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na infuzję u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą (25–50 mg dożylnie lub doustnie) lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁ na około 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu leczniczego Breyanzi.</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Infuzja dożylna</p>
<p>Mechanizm działania</p>	<p>Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki, podawany w postaci o ustalonym składzie w celu zmniejszenia zmienności dawki limfocytów T CD8+ i CD4+. Receptor CAR składa się z jednołańcuchowego fragmentu zmiennego (ang. <i>single-chain variable fragment</i>, scFv) pozyskanego z mysiego przeciwciała monoklonalnego FMC63, regionu zawiasowego IgG4, domeny przezbłonowej CD28, domeny kostymulacyjnej 4-1BB (CD137) oraz domeny aktywacyjnej zeta CD3. Sygnalizacja z udziałem domeny zeta CD3 ma krytyczne znaczenie dla inicjowania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast sygnalizacja za pośrednictwem domeny 4-1BB (CD137) zwiększa rozprzestrzenianie i utrzymywanie się produktu leczniczego Breyanzi.</p> <p>Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.</p>
<p>Grupa ATC</p>	<p>Środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>NIE</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>, PSURs).</p> <p>Zgodnie z warunkami programu kontrolowanej dystrybucji podmiot odpowiedzialny zapewni spełnienie kryteriów kwalifikacyjnych przez szpitale i współpracujące z nimi ośrodki, które wydają produkt leczniczy Breyanzi, poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapewnienie na terenie ośrodka niezwłocznego dostępu do jednej dawki tocilizumabu na każdego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi. Ośrodek leczniczy musi także być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, należy zadbać o to, aby w ośrodku dostępne były odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu; ukończenie programu szkoleniowego przez pracowników służby zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjenta. <p>Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Breyanzi do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym treść oraz format materiałów szkoleniowych.</p>
<p>Data dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Data dopuszczenia do obrotu: 04.04.2022 r. Nr dopuszczenia do obrotu: EU/1/22/1631/001</p>

Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
-------------------------------	---

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: ChPL Breyanzi, EPAR Breyanzi

2.2. Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniem do stosowania leku Breyanzi jest nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- cryostor cs10;
- sodu chlorek;
- sodu glukonian;
- sodu octan trójwodny;
- potasu chlorek;
- magnezu chlorek;
- albumina ludzka;
- N-acetylo-DL-tryptofan;
- kwas kaprylowy;
- woda do wstrzykiwań.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

Komentarz analityków:

Leczenie docelowe poprzedza podanie chemioterapii pomostowej, by zapobiec gwałtownemu pogorszeniu się stanu pacjenta w trakcie 4–5-tygodniowej przerwy między leukaferazą a infuzją komórek CAR-T. Chemioterapia kondycjonująca, która poprzedza infuzję limfocytów CAR-T, jest obciążająca dla organizmu. Przyczynia się do rozwoju m.in. niedokrwistości, trombocytopenii oraz neutropenii.¹ Zespół medyczny powinien wziąć pod uwagę wiele danych na temat pacjenta, np. ogólny stan zdrowia pacjenta w momencie kwalifikowania do terapii, a także leczenie, które pacjent przechodził w przeszłości w celu podjęcia decyzji, czy pacjent jest w stanie przejść ten proces. Należy podkreślić, że oceniane wskazanie obejmuje pacjentów, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie rutynowo stosowane metody leczenia nowotworu, w związku z czym ich stan zdrowia może nie pozwalać na rozpoczęcie kolejnej, wymagającej terapii.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Breyanzi, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia powinna obejmować:

- badania przesiewowe na obecność zakażenia wirusem HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV i czynnego zakażenia wirusem HCV (materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV lub czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu);
- przeprowadzenie oceny klinicznej pacjenta przed podaniem chemioterapii limfodeplecyjnej i produktu leczniczego Breyanzi, w celu wykluczenia powodów uzasadniających opóźnienie leczenia (szczególnie: nieustępujące, ciężkie działania niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii; czynne, niekontrolowane zakażenia lub choroby zapaalne; czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD));
- morfologię krwi z rozmazem;

¹ Karwicka K. et al., *Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne*, Hematologia 2020, tom 11, nr 3, 166–182

- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny (nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – z klirensem kreatyniny ≤ 30 ml/min);
- oznaczenie stężenia kwasu moczowego (w celu zapobiegania wystąpieniu zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS), poprzez wdrożenie allopurynolu lub alternatywnego leczenia profilaktycznego przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi);
- ocenę masy guza (w badaniach klinicznych duża masa guza przed infuzją produktu leczniczego Breyanzi wiązała się z większą częstością występowania zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) oraz zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS));
- wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Breyanzi, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – DL_{CO} ;
- oznaczenie wysycenia hemoglobiny tlenem (SaO_2) za pomocą pulsoksymetru;
- ocenę LVEF wykonaną metodą ECHO/MUGA.

Ponadto w istniejącym programie lekowym B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T, badania przy kwalifikacji do leczenia oraz bezpośrednio przed podaniem CAR-T obejmują:

- ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);
- badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT;
- EKG;
- białka ostrej fazy (CRP, ferrytyna);
- oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen).

2.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Breyanzi, monitorowanie podczas leczenia powinno obejmować:

- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych: 2–3 razy w pierwszym tygodniu po podaniu infuzji; po pierwszym tygodniu częstość kontroli powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji;
- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia;
- kontrolę objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS;
- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia immunoglobulin;
- kontrolę pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych przez całe życie pacjenta.

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Breyanzi, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny;
- oznaczenie stężenia kwasu moczowego;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – DL_{CO} ;

- oznaczenie wysycenia hemoglobiny tlenem (SaO₂) za pomocą pulsoksymetru;
- ocenę LVEF wykonaną metodą ECHO/MUGA.

Ponadto w istniejącym programie lekowym B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T, badania przy monitorowaniu leczenia CAR-T obejmują:

- CRP, ferrytynę, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywanie badań zgodnie z nimi);
- monitorowanie z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT.

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) wskazanie produktu leczniczego Breyanzi tj. leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9). W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. osób wyniósł 11,0, natomiast chorobowość związana ze wskazaniem Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła 45,6/100 tys. u obu płci.

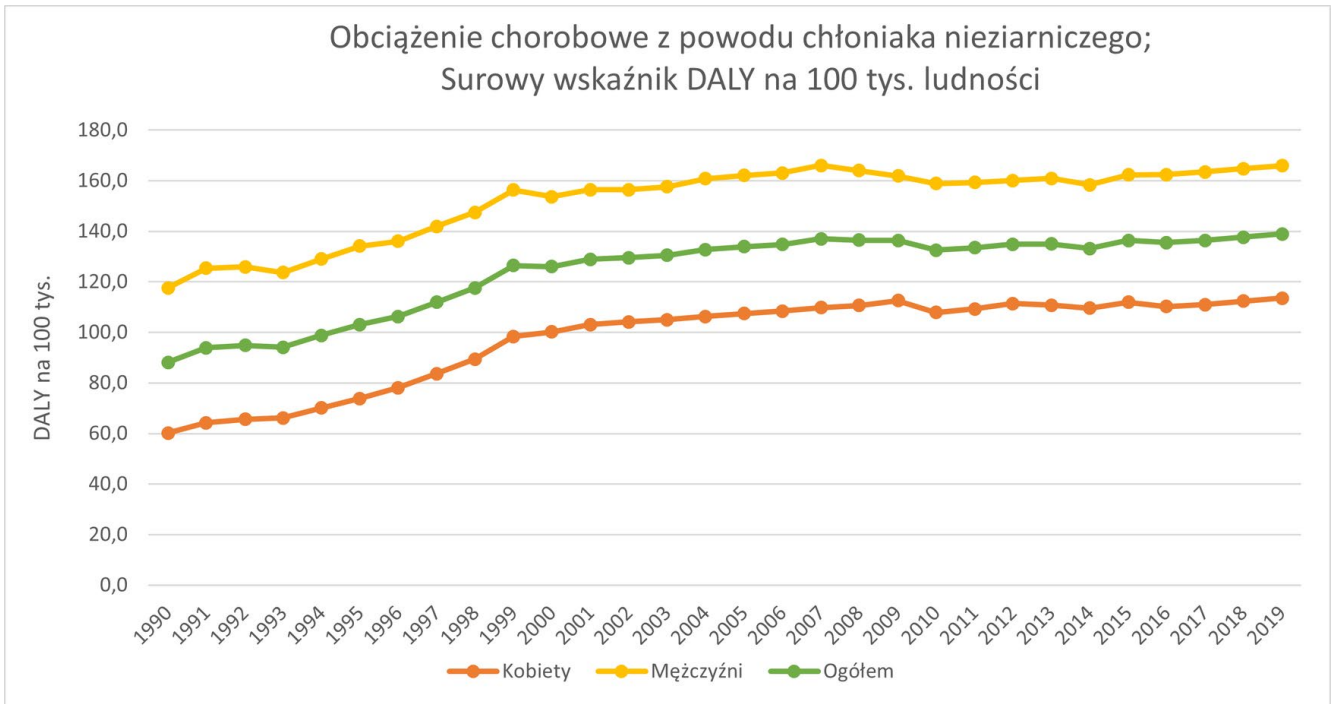
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 138,90 (117,45; 163,31);
 - Kobiety: 113,52 (90,50; 140,18);
 - Mężczyźni: 165,93 (133,44; 208,00);

W tym:

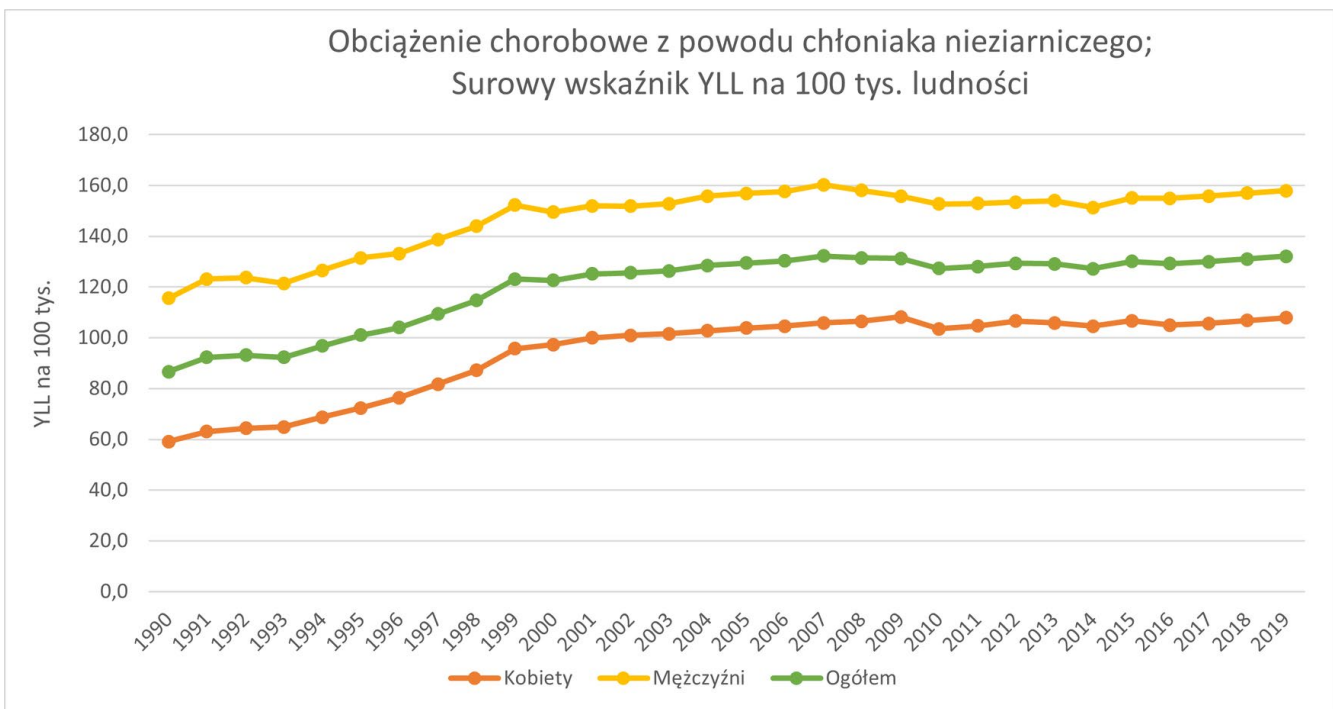
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
 - Ogółem: 132,09 (110,92; 156,05);
 - Kobiety: 107,84 (85,18; 134,06);
 - Mężczyźni: 157,92 (126,75; 200,80).

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.



Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].



Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 21.12.2022].

Tabela 3. Wagi niesprawności

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Chłoniak nieziarniczy	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 przyjmuje silne leki w celu unieszkodliwienia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności oraz 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 21.12.2022].

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21380,01	29,387.02	50,767.03
DALY	22507,28	30,878.09	53,385.37

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 21.12.2022].

Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest chłoniak grudkowy stopnia 3B. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) – dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy], C82.4 Chłoniak grudkowy stopnia 3B (kod nie uwzględniony w polskich słownikach)

ICD-11: 2A80.2 – chłoniak grudkowy stopnia 3,

ORPHA: 545 Follicular lymphoma – chłoniak grudkowy

Definicja

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*, FL) jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (ang. *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*, INHL). Wywodzi się on z małych komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, czyli centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) i centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jąderkami), które przynajmniej częściowo odtwarzają strukturę grudkową.

Epidemiologia

FL jest w USA i Europie Zachodniej najczęstszym chłoniakiem indolentnym (20%). Na tych obszarach rocznie zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000. Jest znacznie mniejsza w Europie Wschodniej, Azji i Afryce. Mediana wieku zachorowania wynosi 59 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn. Wg informacji zawartych w publikacji przeglądowej Barraclough 2021² pacjenci z FL3B stanowią 5-10% pacjentów z FL.

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym chłoniaka grudkowego dominują uogólnione, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziona, zajęcie szpiku i krwi obwodowej. Zajęte węzły chłonne mogą okresowo samoistnie się zwiększać i zmniejszać. Znacznie rzadziej występują nacieki pozawęzłowe, w tym w przewodzie

² Barraclough A. et al., *The diagnostic and therapeutic challenges of Grade 3B follicular lymphoma*, British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, Volume 195, Issue 1, 2021, Pages: 15-24, <https://doi.org/10.1111/bjh.17404>

pokarmowym, skórze, tkankach miękkich, sutkach i przydatkach oka. Postać zlokalizowaną choroby (I-II stopień) stwierdza się u <25% pacjentów.

Rozpoznanie

Opiera się na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów, z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów. Liczba centroblastów ma znaczenie rokownicze i stanowi podstawę podziału FL na stopnie złośliwości histopatologicznej:

- stopień G1 i G2 (0-15 centroblastów wpw),
- stopień G3 (>15 centroblastów).

Stopień G3 dzieli się na podstawie obecności centrocytów (G3A) lub całkowitego ich zastąpienia przez centroblasty i immunoblasty (G3B). Chłoniak grudkowy stopnia 3B jest uważany za chłoniaka agresywnego³. 80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu G1 lub G2. Wśród FL w stopniu G3 przeważają postaci G3A (75%). W 60-80% przypadków FL w stopniu G2B i znacznie rzadziej w stopniu G3A występują w tych samych lub innych węzłach chłonnych obszary zajęte przez DLBCL (rozlane nacieki centroblastów). Grudki nowotworowe zawierają też inne komórki charakterystyczne dla ośrodków rozmnażania: grudkowe komórki dendrytyczne, limfocyty T grudkowe i histocyty. Aktywność proliferacyjna Ki-67 jest mała w G1 i G2 (20%).

Cechą charakterystyczną jest także zwiększona ekspresja białek BCL6 i blokującego apoptozę BCL2 (zależna w przypadku BCL2 od typowego zaburzenia cytogenetycznego t(14;18)(q32;q21) lub w rzadkich przypadkach jego wariantów w postaci t(2;18) i t(18;22)).

Ostateczne rozpoznanie chłoniaka grudkowego opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Immunofenotypowo komórki FL charakteryzują się ekspresją sIg (IgM, IgD, IgG lub rzadko IgA), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, BCL2 (85–90% przypadków) i BCL6. Barwienia w kierunku CD5, CD43 i IRF4/MUM1 dają z reguły wyniki ujemne. Należy podkreślić jednak, że chłoniak grudkowy G3, a zwłaszcza 3B, może być CD10– i BCL2–, przy zachowanej ekspresji BCL6, ale w takich przypadkach zwykle antygen IRF4/MUM1 jest dodatni⁴.

Rokowanie

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Średnie przeżycie dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym wynosi kilkanaście lat. Wyjątek stanowią chorzy z FL o stopniu złośliwości FL3B, u których przebieg kliniczny choroby jest podobny do tego obserwowanego u pacjentów z chłoniakiem z rozlanych dużych komórek B (DLBCL)^{5,6}. Rozróżnienie pomiędzy FL3B i DLBCL opiera się głównie na histologii, istnieje jednak duża zbieżność w profilu ekspresji genów, biologii choroby i obrazu klinicznego⁷. Chłoniak grudkowy stopnia 3B ma specyficzny profil immunohistochemiczny, który bardziej odzwierciedla profil DLBCL niż profile chłoniaków grudkowych stopni 1-3A². Istnieje konsensus co do tego, że FL3B ma agresywny przebieg, odpowiadający przebiegowi DLBCL⁸. Rokowanie u chorych z nawrotowym i opornym DLBCL jest złe, z przewidywanym czasem życia 12 miesięcy przy obecnie dostępnych terapiach⁹.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Breyanzi oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w głównym badaniu rejestracyjnym.

³ Dreyling M. et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology, Volume 32, Issue 3, 2021, Pages 298-308, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43163-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43163-1/fulltext) [dostęp: 03.10.2022]

⁴ Lech-Marańda E., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: chłoniak grudkowy*, Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Issue 2, 2021, Pages 357-385. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chłoniak_grudkowy_200520.pdf [dostęp: 29.09.2022]

⁵ Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.

⁶ European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Breyanzi*, EMA/134759/2022, 27 January 2022, Page: 19.

⁷ European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Breyanzi*, EMA/134759/2022, 27 January 2022, Page: 153.

⁸ Alsha bani A. et al., *Follicular Lymphoma Grade 3: A Comprehensive Review*, Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 20, Issue 6, 2022, Pages: 384-390

⁹ European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Breyanzi*, EMA/134759/2022, 27 January 2022, Page: 18.

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej leku Breyanzi oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniach rejestracyjnych

Kryteria wg ChPL Breyanzi	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego 017001 (TRANSCEND NHL)	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)
<p><u>Wskazania do stosowania</u> Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL) oraz chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u> Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryosfor CS10; • Sodu chlorek; • Sodu glukonian; • Sodu octan trójwodny; • Potasu chlorek; • Magnezu chlorek; • Albumina ludzka; • N-acetylo-DL-tryptofan; • Kwas kaprylowy; • Woda do wstrzykiwań. <p>Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Nawrotowy lub oporny (R/R) B-komórkowy NHL (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>) o następujących histologiach: <ul style="list-style-type: none"> ◦ DLBCL nieokreślony inaczej (NOS; w tym przekształcony DLBCL z chłoniaka grudkowego i innych indolentnych histologii [przekształcony INHL], takich jak przewlekła białaczka limfocytowa [CLL]/chłoniak z małych limfocytów [SLL], chłoniak strefy brzeżnej [MZL] i inne chłoniaki [w tym makroglobulinemia Waldenström]), chłoniak wysokiego stopnia (HGL) z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 oraz histologią DLBCL, pierwotny śródpiersiowy chłoniak z komórek B (PMBCL) oraz chłoniak grudkowy w stopniu 3b (FL3B); • Uczestnicy musieli być leczeni antracykliną i rytuksymabem (lub innym lekiem ukierunkowanym na CD20) i mieć chorobę R/R po co najmniej 2 liniach terapii lub po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT); • Histologiczne potwierdzenie rozpoznania w momencie nawrotu choroby; • Choroba PET-pozytywna według klasyfikacji Lugano; • Status sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1 (status ECOG wynoszący 2 był również dopuszczalny do poprawki do protokołu nr 5); • Odpowiednia czynność narządów, określona jako: odpowiednia czynność szpiku kostnego do otrzymania LDC; kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ULN) skorygowana względem wieku lub obliczony klirens kreatyniny >30 mL/min/1,73 m², aminotransferaza alaninowa (ALT) $\leq 5 \times$ ULN i bilirubina całkowita $<2,0$ mg/dl (lub $<3,0$ mg/dl w przypadku osób z zespołem Gilberta lub limfomatycznym naciekiem wątroby); odpowiednia czynność płuc, zdefiniowana jako duszność w stopniu ≤ 1 wg NCI CTCAE i wysycenie tlenem (SaO₂) $\geq 92\%$ powietrza w pomieszczeniu; odpowiednia czynność serca, określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$, oceniona na podstawie echokardiogramu lub badania MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) wykonanego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia kwalifikacji do badania; • U pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ukierunkowaną na CD19, musi wystąpić chłoniak CD19-dodatni potwierdzony w biopsji po zakończeniu wcześniejszej terapii celowanej na CD19. <p><u>Kryteria włączenia odnalezione w protokole sponsora badania²:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępna jest zarchiwizowana tkanka z biopsji guza z ostatniego nawrotu i odpowiedni raport patologiczny lub, jeśli co najmniej jedno miejsce zajęte przez guz jest dostępne w czasie badania przesiewowego, chęć poddania się biopsji przed leczeniem (wycięcie, jeśli to możliwe) w celu potwierdzenia choroby. Jeśli uczestnik nigdy nie miał całkowitej odpowiedzi, dopuszczalna jest próbka z ostatniej biopsji; • Odpowiedni dostęp do naczyń w celu wykonania zabiegu leukaferazy; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • ECOG PS 0-1 (kohorta 1); • Uczestnicy z DLBCL NOS (de novo lub tFL), HGL z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 o histologii DLBCL (DHL/THL) i FL3B wg klasyfikacji WHO 2016, po ≥ 2 liniach terapii obejmującej antracyklinę i rytuksymab (lub inny środek ukierunkowany na CD20); • Pacjenci z wtórnym chłoniakiem OUN mogą być włączeni do badania; • Histologiczne potwierdzenie diagnozy przy ostatnim nawrocie choroby; • Choroba PET-dodatnia według kryteriów z Lugano; • Odpowiednia czynność narządów, określona jako: odpowiednia czynność szpiku kostnego do otrzymania LDC; kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ULN) skorygowana względem wieku lub obliczony klirens kreatyniny >30 mL/min/1,73 m², aminotransferaza alaninowa (ALT) $\leq 5 \times$ ULN i bilirubina całkowita $<2,0$ mg/dl (lub $<3,0$ mg/dl w przypadku osób z zespołem Gilberta lub limfomatycznym naciekiem wątroby); odpowiednia czynność płuc, zdefiniowana jako duszność w stopniu ≤ 1 wg NCI CTCAE i wysycenie tlenem (SaO₂) $\geq 92\%$ powietrza w pomieszczeniu; odpowiednia czynność serca, określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$, oceniona na podstawie echokardiogramu lub badania MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) wykonanego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia kwalifikacji do badania; <p><u>Kryteria włączenia odnalezione w protokole sponsora badania²:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedni dostęp do naczyń w celu wykonania zabiegu leukaferazy; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkie istotne schorzenia medyczne, nieprawidłowości laboratoryjne lub choroby psychiczne, które narażały uczestnika na nieakceptowalne ryzyko w przypadku udziału w badaniu; • Występowanie u uczestnika jakiegokolwiek stanu wpływającego na zdolność do interpretacji danych z badania; • Uczestnicy z chłoniakiem z dużych komórek B bogatych w komórki T lub histiocyty, pierwotnym skórny chłoniakiem z dużych komórek B, PMBCL, DLBCL w podeszłym wieku, zakażeni wirusem Epsteina-Barr i chłoniakiem Burkitta; • Leczenie jakimkolwiek wcześniejszym produktem terapii genowej lub terapią ukierunkowaną na CD19 • Wcześniejsze lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie; • Niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (w tym gruźlica), pomimo stosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferazy lub infuzji lizokaptagenu maraleucelu;

Kryteria wg ChPL Breyanzi	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego 017001 (TRANSCEND NHL)	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Uczestnicy muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji.</i> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z zajęciem wyłącznie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez nowotwór złośliwy (osoby z wtórnym zajęciem OUN mogą brać udział w badaniu); • Leczenie alemtuzumabem w ciągu 6 miesięcy od leukaferazy lub leczenie fludarabiną lub kładrybiną w ciągu 3 miesięcy od leukaferazy; • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w czasie badania przesiewowego; osoby z niekontrolowaną ogólnoustrojową infekcją grzybiczą, bakteryjną, wirusową lub inną, pomimo stosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferazy lub podawania lizokaptagenu maraleucelu; • Obecność ostrej lub przewlekłej choroby przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD); • Występowanie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lizokaptagenem maraleucelem któregośkolwiek z następujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego: niewydolność serca klasy III lub IV wg definicji New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca; • Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, poważne urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza. • Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapeutyczne dawki kortykosteroidów (zdefiniowane jako >20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu) w ciągu 7 dni po leukaferazie lub 72 godzin przed podaniem lizokaptagenu maraleucelu. Dozwolone były fizjologiczne zamienniki, miejscowe i wziewne steroidy; ○ niskodawkowa chemioterapia (np. winkrystyna, rytuksymab, cyklofosfamid ≤300 mg/m²) podawana po leukaferazie w celu utrzymania kontroli choroby musiała być przerwana ≥7 dni przed chemioterapią limfodeplecyjną (LDC); ○ podawanie cytotoksycznych chemioterapeutyków nieuznanych za limfotoksyczne musiało zostać przerwane w ciągu 1 tygodnia od leukaferazy; ○ limfotoksyczne środki chemioterapeutyczne w ciągu 2 tygodni od leukaferazy; ○ terapie immunosupresyjne w ciągu 4 tygodni od leukaferazy i podania lizokaptagenu maraleucelu; ○ doustne środki chemioterapeutyczne, w tym lenalidomid i ibrutinib, były dozwolone, jeśli przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania; • Infuzja limfocytów dawcy (DLI) w ciągu 6 tygodni od podania lizokaptagenu maraleucelu, napromienianie w ciągu 6 tygodni od leukaferazy; • Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) w ciągu 90 dni od leukaferazy; 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność ostrej lub przewlekłej choroby GVHD lub aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej leczenia immunosupresyjnego; • Występowanie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lizokaptagenem maraleucelem któregośkolwiek z następujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego: niewydolność serca klasy III lub IV wg definicji New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca; • Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, afazja, udar mózgu, obrzęk mózgu, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza; • Inwazja guza na naczynia żyłne lub tętnicze i/lub zakrzepica żył głębokich (DVT)/zatorowość płucna (PE) w ciągu 3 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody i/lub DVT/PE, która wymagała ciągłego leczenia przeciwzakrzepowego; • Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapeutyczne dawki kortykosteroidów (zdefiniowane jako >20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu) w ciągu 7 dni po leukaferazie lub 72 godzin przed podaniem lizokaptagenu maraleucelu. Dozwolone były fizjologiczne zamienniki, miejscowe i wziewne steroidy; ○ niskodawkowa chemioterapia (np. winkrystyna, rytuksymab, cyklofosfamid ≤300 mg/m²) podawana po leukaferazie w celu utrzymania kontroli choroby musiała być przerwana ≥7 dni przed chemioterapią limfodeplecyjną (LDC); ○ podawanie cytotoksycznych chemioterapeutyków nieuznanych za limfotoksyczne musiało zostać przerwane w ciągu 1 tygodnia od leukaferazy; ○ limfotoksyczne środki chemioterapeutyczne w ciągu 2 tygodni od leukaferazy; ○ terapie immunosupresyjne w ciągu 4 tygodni od leukaferazy i podania lizokaptagenu maraleucelu; ○ doustne środki chemioterapeutyczne, w tym lenalidomid i ibrutinib, były dozwolone, jeśli przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania. <p><i>Kryteria wykluczenia odnalezione w protokole sponsora badania^a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza historia nowotworów złośliwych, innych niż agresywny nawrotowy/oporny chłoniak nieziarniczy, chyba że uczestnik był w remisji przez ≥ 2 lata, z wyjątkiem nieinwazyjnych nowotworów złośliwych;

Kryteria wg ChPL Breyanzi	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego 017001 (TRANSCEND NHL)	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)
	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia CAR T-cell lub inna genetycznie modyfikowana terapia T-cell, z wyjątkiem wcześniejszej terapii lizokaptagenem maraleucelem w protokole niniejszego badania u osób otrzymujących leczenie nawrotowe. <p><i>Kryteria wykluczenia odnalezione w protokole sponsora badania^a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Historia innego pierwotnego nowotworu złośliwego, który nie był w remisji przez co najmniej 2 lata (z limitu 2 lat wyłączone są: nieczerniakowy rak skóry, ostatecznie wyleczony guz łity w stadium 1 z niskim ryzykiem nawrotu, leczony miejscowo rak prostaty oraz rak szyjki macicy in situ w biopsji lub płaskonabłonkowa zmiana śródnabłonkowa w rozmazie Pap);</i> • <i>Ciążę lub karmienie piersią u kobiet;</i> • <i>Zabronione leczenie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>środki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni od leukaferazy, chyba że nie udokumentowano odpowiedzi lub progresji choroby na terapię eksperymentalną i przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania;</i> ○ <i>napromieniowanie w ciągu 6 tygodni od leukaferazy. Uczestnicy muszą mieć postępującą chorobę w zmianach napromieniowanych lub mieć dodatkowe nienapromieniane, PET-pozytywne zmiany, aby mogli się kwalifikować. Napromienianie pojedynczej zmiany, jeśli występują dodatkowe nienapromieniane zmiany PET-pozytywne, jest dozwolone do 2 tygodni przed leukaferazą;</i> • <i>Postępująca inwazja guza na naczynia, zakrzepica lub zatorowość;</i> • <i>Zakrzepica żylna lub zatorowość nieopanowana przez stabilną antykoagulację.</i> 	

^a<https://www.bmsstudyconnect.com/no/en/clinical-trials/NCT02631044.html> [dostęp 14.12.2022]

^b<https://www.bmsstudyconnect.com/se/en/clinical-trials/NCT03484702.html> [dostęp 14.12.2022]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: ChPL Breyanzi (s. 3–6) EPAR Breyanzi (s. 63–66) i źródeł wskazanych w przypisach

Podsumowanie:

Zarówno kryteria włączenia do badań rejestracyjnych jak i populacja określona w ChPL są szersze niż populacja oceniana w niniejszym raporcie. Poza chłoniakami grudkowymi stopnia 3B (FL3B) analizowane dokumenty wskazują również na możliwość stosowania ocenianego leku w przypadku chłoniaków DLBCL oraz PMBCL.

Należy także zauważyć, że badanie TRANSCEND NHL jest badaniem I fazy. Pierwsza faza ma na celu przede wszystkim wstępną ocenę bezpieczeństwa stosowania testowanego środka w grupie stosunkowo zdrowych osób, w związku z czym populacja włączona do badania będzie odbiegała od populacji dla ocenianego wskazania.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- brytyjskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-10-03. Aktualizację przeprowadzono dn. 04.01.2023 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Wytyczne PTOK oraz ESMO zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku, natomiast wytyczne NCCN już po jego rejestracji. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PTOK</p> <p>2020</p> <p>Polska</p> <p>http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.1.1.%20Chloniak_grudkowy_2005_20.pdf</p>	<p><i>W wytycznych nie wskazano na leczenie z zastosowaniem lizokaptagenu maraleucelu. Odnalezione wytyczne opublikowane zostały jednak przed datą rejestracji ocenianego leku.</i></p> <p><i>Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies., przez 2 lata; • bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m² co 2 mies. × 12; • R-B (rytuksymab i bendamustyna); • lenalidomid ± rytuksymab; • RIT — idelalizyb (oporność na rytuksymab i leki alkilujące); • kopanlizyb, duwelisyb (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia); • schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL; • leczenie konsolidujące: auto-HSCT lub u wybranych chorych/pacjentów allo-HSCT. <p><i>Poziom dowodów: Brak informacji o klasyfikacji dowodów.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO</p> <p>2020</p> <p>Europa</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008</p>	<p><i>W wytycznych nie wskazano na leczenie z zastosowaniem lizokaptagenu maraleucelu. Odnalezione wytyczne opublikowane zostały jednak przed datą rejestracji ocenianego leku.</i></p> <p><i>W przypadku chorych na chłoniaka grudkowego z dużym obciążeniem chorobą stopnia III-IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia:</i></p> <p><i>U osób w wieku <65 rż.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia – u pacjentów z długotrwałymi wcześniejszymi remisjami (III,C); • rytuksymab (III, C); • rytuksymab + lenalidomid (II,B); • w wybranych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> • auto-SCT - wczesny nawrót lub transformacja (II,B); • radioimmunoterapia (III,C); • idelalizyb (III,C) - w przypadku podwójnej oporności; • allo-SCT (III,C); <p><i>U osób w wieku >65 rż.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia – u pacjentów z długotrwałymi wcześniejszymi remisjami (III,C); • rytuksymab (III, C); • rytuksymab + lenalidomid (II,B); • w wybranych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> • radioimmunoterapia (III,C); • idelalizyb (III,C) - w przypadku podwójnej oporności. <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego z dobrej jakości metodologią (z niskim ryzykiem błędu systematycznego) lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza tego rodzaju badań z obecnością heterogenicznością;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczącą korzyścią kliniczną; silnie zalecane;</i></p> <p><i>B – silny lub umiarkowany dowód na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty); opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; ogólnie niezalecane;</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p data-bbox="153 589 453 741"> The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2022 Świat </p> <p data-bbox="153 763 453 808"> https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf </p>	<p data-bbox="488 248 1203 275"><i>E – silne dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; nigdy niezalecane.</i></p> <p data-bbox="488 309 1430 360"><u>W 3. i kolejnych liniach leczenia chłoniaka grudkowego sugerowane są niżej wymienione schematy leczenia (dla stopnia I-II):</u></p> <ul data-bbox="488 365 775 573" style="list-style-type: none"> • inhibitory PI3K: <ul data-bbox="512 398 639 421" style="list-style-type: none"> ○ kopanlizyb; • inhibitory EZH2: <ul data-bbox="512 454 663 477" style="list-style-type: none"> ○ tazemetostat; • terapia anty-CD19 CAR-T: <ul data-bbox="512 510 775 573" style="list-style-type: none"> ○ aksykabtagen cyloleucel; ○ tisagenlecleucel. <p data-bbox="536 577 1445 629">Tisagenlecleucel jest wskazany dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej.</p> <p data-bbox="488 633 1445 707"><u>Chłoniak grudkowy stopnia 3B (FL3B) zgodnie z niniejszymi wytycznymi jest powszechnie leczony jak chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) - terapia trzeciej i kolejnych linii dla pacjentów z DLBCL:</u></p> <ul data-bbox="488 712 791 831" style="list-style-type: none"> • terapia anty-CD19 CAR-T: <ul data-bbox="512 745 791 831" style="list-style-type: none"> ○ aksykabtagen cyloleucel; ○ lizokaptagen maraleucel; ○ tisagenlecleucel. • loncastuximab tesirine-lpyl; <p data-bbox="512 869 1445 920">Według NCCN nie jest jasne czy loncastuximab tesirine lub jakakolwiek inna terapia ukierunkowana na CD19 może mieć negatywny wpływ na skuteczność późniejszej terapii anty-CD19 CAR T-cell.</p> <ul data-bbox="488 925 616 947" style="list-style-type: none"> • selinexor; <p data-bbox="512 952 1445 1025">Selinexor zalecany do stosowania tylko po co najmniej dwóch liniach terapii systemowej, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR T-cell. Selinexor jest zatwierdzony przez FDA tylko dla DLBCL i transformowanego DLBCL powstałego z FL.</p> <p data-bbox="488 1030 1445 1081"><i>Poziom dowodów: 2a - w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus ekspertów NCCN, że stosowanie interwencji jest zasadne</i></p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Podsumowanie:

Spośród powyższych, wytyczne PTOK oraz ESMO zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku, natomiast wytyczne NCCN już po jego rejestracji.

W odnalezionych wytycznych NCCN wskazano na zasadność stosowania lizokaptagenu maraleucelu u pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 3B jako leczenia po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia zakończonych niepowodzeniem. W przypadku wytycznych ESMO i PTOK zalecenia takiego nie odnaleziono, przy czym w wytycznych ESMO wskazano możliwości stosowania terapii CAR-T specyficznej dla antygenu CD19, na którym to podejściu opiera się działanie produktu leczniczego Breyanzi (lizokaptagen maraleucel). W wytycznych ESMO zaznaczono, że leczenie CAR-T swoistym dla antygenu CD19 może prowadzić do długotrwałych remisji w nawrotowych chłoniakach grudkowych, ale podejście to jest wskazywane jako zarezerwowane dla transformowanych chłoniaków grudkowych ze względu na toksyczność terapii.

Jako inne leki o działaniu opierającym się na terapii anty-CD19 CAR-T, NCCN rekomenduje dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 3B, jako leczenia 3. i kolejnych linii, produkty lecznicze aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel stosowane w monoterapii. Autorzy wytycznych nie wskazali wyraźnej przewagi żadnej z wymienionych terapii CAR-T i traktują je równorzędnie. W 3. i kolejnych liniach leczenia dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 3B NCCN zaleca, poza wspomnianą terapią CAR-T specyficzną dla antygenu CD19, loncastuximab tesirine-lpyl i selinexor.

Zarówno ESMO, jak i PTOK, rekomendują stosowanie immunochemioterapii, przy czym PTOK w 2. i kolejnych liniach leczenia, natomiast ESMO po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii leczenia. Wytyczne europejskie i polskie rekomendują także stosowanie łączonej terapii rytuksymab + lenalidomid, a w przypadku podwójnej oporności zalecają stosowanie idelalizybu. Polskie wytyczne PTOK zalecają ponadto obinutuzmab w skojarzeniu z bendamustyną u pacjentów z FL w drugiej i kolejnych liniach leczenia.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących chłoniaka grudkowego oraz technologii CAR-T, zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 7). Przeszukania dokonano dn. 05.10.2022 r. Aktualizację przeprowadzono dn. 04.01.2023 r.

Produkt leczniczy Breyanzi, ani lizokaptagen maraleucel nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii lekowej oraz wskazania chłoniak grudkowy

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Copiktra (duwelisyb)				
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf	Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących technologii: (...) Cop ktra (duwelisyb) we wskazaniu: chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi.
Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie)				
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak 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)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: (...) Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie) we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak 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).
Wykaz TLK	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Bruton	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf	Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: (...) CAR-T (terapia adoptywna komórkami CAR-T) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta] Uzasadnienie dla poszczególnych technologii lekowych: 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]
Kymriah (tisagenlecleucel)				
Wykaz TLK	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf	Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: (...) CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta] Uzasadnienie dla poszczególnych technologii lekowych:

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMIT
				CAR-T (terapia adopcyjna 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]
Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)				
Wykaz TLK	Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf	Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się: (...) CAR-T (terapia adopcyjna komórkami CAR-T) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta] Uzasadnienie dla poszczególnych technologii lekowych: CAR-T (terapia adopcyjna 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]
333/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku	Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel), dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10 ⁸ komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487, w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: kryteria kwalifikacji do programu i kryteria wykluczenia z programu powinny precyzować, czy do leczenia lekiem Yescarta mogą być kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni za pomocą terapii anty-CD19.
	Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach. Biorąc pod uwagę szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Yescarta względem aktualnie stosowanego leczenia, a także szereg ograniczeń przedłożonych analiz wpływających na ich wiarygodność, uzasadniona pozostaje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych ocenianej technologii medycznej. Mając na względzie istotność problemu zdrowotnego oraz wstępne wyniki badań, Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne i finansowe.
ibrytumomab tiuksetan				
127/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r	Usunięcie z programu lekowego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2014/127/SRP/U_25412_140707_stanowisko_220_ibrytumomab_tiuksetanu_chem_niest.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82 (chłoniak niezziarniczny guzkowy (grudkowy)); C82.0 (z małych komórek z wypukłym jądrem, guzkowy); C82.1 (mieszany z małych komórek z wypukłym jądrem z dużych komórek, guzkowy); C82.2 (z dużych komórek, guzkowy); C82.7 (inne postaci chłoniaka niezziarnicznego guzkowego); C82.9 (chłoniak niezziarniczny guzkowaty (grudkowy, nieokreślony); realizowanego w ramach

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMIT
				„Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem jednoczesnego finansowania rutyksymabu, stanowiącego konieczne uzupełnienie podawania ibrytumomabu tiuksetanu. Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.
	Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Usunięcie z programu lekowego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2014/127/REK/RP_171_2014_Ibrytumomab_tiuksentan.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82 (chłoniak niezłośliwy guzkowy (grudkowy)); C82.0 (z małych komórek z wypukłym jądrem, guzkowy); C82.1 (mieszany z małych komórek z wypukłym jądrem z dużych komórek, guzkowy); C82.2 (z dużych komórek, guzkowy); C82.7 (inne postaci chłoniaka niezłośliwego guzkowego); C82.9 (chłoniak niezłośliwy guzkowaty (grudkowy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14)
Gazyvaro (obinutuzumab)				
86/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku	Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2017/086/SRP/U_35_371_stanowisko_87_GAZYVARO_art_35.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)” Uzasadnienie: Obinutuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi CD20. Stanowi on modyfikację przełomowego leku, jakim był rytuksymab, osiągniętą przez zastosowanie innego rodzaju przeciwciała monoklonalnego, co teoretycznie powinno zwiększyć jego cytotoksyczność. Lek znajduje zastosowanie u chorych opornych na rytuksymab. Dowody naukowe w postaci 1 randomizowanego badania są wciąż niewystarczające. Brakuje dowodów na długoterminową skuteczność terapii. Ta grupa chorych może wciąż korzystać z innych schematów chemioterapii. Lek jest wprawdzie efektywny kosztowo ale jego potencjalny wpływ na budżet płatnika publicznego jest duży.
	Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2017/086/REK/RP_52_2017_Gazyvaro.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”, pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu, który pozwoli zmniejszyć ryzyko po stronie płatnika publicznego wynikające z ograniczeń analiz, np. poprzez zaproponowanie mechanizmu opartego na efektach zdrowotnych.
MabThera (rytuksymab)				
201/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r.	Rytuksymab w leczeniu chłoniaka niezłośliwego (ICD 10: C82, C83)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia/mz/2014/201/SRP/U_38_623_141103_stanowisko_315_MabThera_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chłoniaka niezłośliwego chłoniaki grudkowe oraz niezłośliwe chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chłoniaka niezłośliwego (ICD 10: C82, C83)”. Uzasadnienie: Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wykazują na brak istotnych różnic statystycznych w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu dożylnym a stosowaniem w podaniu podskórnym. Jednocześnie dostępne dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych na niewielkich grupach chorych wskazują na

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMIT
				istotne statystycznie zwiększenie częstości działań niepożądanych, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej nie jest aktualnie finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.
	Rekomendacja nr 234/214 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rytuksymab w leczeniu chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/201/REK/RP_234_2014_Mabthera.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. à 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chłoniaki nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”. Uzasadnienie: Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu podskórnym a stosowanym w podaniu dożylnym. Dostępne dowody naukowe pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych i wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu s.c. względem postaci i.v. występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, oraz w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej został zarejestrowany w marcu b.r. i aktualnie nie jest finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Podsumowanie:

Agencja dotychczas nie oceniała żadnego leku we wskazaniu analogicznym do ocenianego. W 2022 r. przygotowano wykaz TLI, w którym znalazł się lek Copiktra, o szerszym wskazaniu niż analizowane, tj. w terapii chłoniaka grudkowego (FL) opornego na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. Rada Przejrzystości wydała negatywną rekomendację dla tego leku.

W roku 2022 i w roku 2021 Agencja poddała ocenie lek Tecartus. W roku 2022 oceny dokonano w ramach wykazu TLI, we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak 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). W roku 2021 oceny dokonano w ramach wykazu TLK we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Bruton. Chłoniak z komórek płaszczka to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL), do której należy również chłoniak grudkowy. Z uwagi na zbliżone wskazanie oraz tę samą technologię (CAR-T anty-CD19), na której opiera się działanie zarówno leku Breyanzi, jak i Tecartus, w raporcie uznano za zasadne zamieszczenie poprzednich ocen tego leku. W roku 2021 lek Tecartus został umieszczony w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK). W roku 2022 lek ten został umieszczony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI).

Na technologii CAR-T anty-CD19 opiera się również działanie leków Yescarta i Kymriah, które w roku 2021 Rada Przejrzystości oceniła pozytywnie we wskazaniach zbliżonych do ocenianego w tym opracowaniu analitycznym i które zostały uwzględnione w wykazie TLI.

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: aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel, polatuzumab vedotin + bendamustyna, rytuksymab, dimaleinian piksantronu;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: bendamustyna + obinutuzumab, rytuksymab + bendamustyna, lenalidomid + rytuksymab, idelalizyb (oporność na rytuksymab i leki alkilujące), kopanlizib, duwelisyb;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie **chłoniakiem grudkowym stopnia 3B** (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) (ICD-10: C82.4 (kod nie uwzględniony w polskich słownikach)) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w ramach programu lekowego B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): I. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA GRUDKOWEGO (ICD-10: C82);
- w ramach chemioterapii: brak.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Obecnie w Polsce dla pacjentów z analizowanym wskazaniem spośród rekomendowanych przez towarzystwa naukowe terapii, refundowane jest leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną. Jednak jest to terapia zalecana w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego, a więc dla pacjentów ze wskazaniem poszerzonym w stosunku do analizowanego. Natomiast dla pacjentów z analizowanym wskazaniem (FL3B, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia) rekomendowane jest stosowanie terapii CAR-T, które dla tych pacjentów nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych.

Podsumowanie:

Spośród opcji terapeutycznych zalecanych w odnalezionych wytycznych, w Polsce dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym (wskazanie poszerzone w stosunku do analizowanego) dostępna jest jedna z nich: leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną.

Komentarz Analityków

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanego wskazania (leczenie FL3B w 3. i kolejnych liniach leczenia) zalecane jest stosowanie ocenianego preparatu oraz terapii o analogicznej do niego technologii – terapii CAR-T: aksykabtagenu maraleucelu i tisagenlecleucelu, które są refundowane w Polsce, jednak nie dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Tisagenlecleucel dostępny jest w ramach programów lekowych: B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T oraz B.65. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0).

Aksykabtagen cyloleucel dostępny jest w ramach programu lekowego B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Częstość występowania chłoniaków niezłośliwych wzrasta z wiekiem, z medianą wieku zachorowania wynoszącą 59 lat⁸.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki niezłośliwe, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL

(współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn¹⁰.

Mediana wieku zachorowania na FL3B wynosi 59 lat, a rokowania dla pacjentów stosujących obecnie dostępne terapie wskazują przeżycie bliskie 1 roku, szacunkowy wiek zgonu pacjentów przyjęto jako 60 lat. Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 22,90. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wynoszą 21,90.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji zalecane jest stosowanie produktów leczniczych opartych na technologii CAR-T: aksykabtagenu cyloleucelu, tisagenlecleucelu lub lizokaptagen maraleucelu stanowiącego lek oceniany w niniejszym raporcie. Autorzy wytycznych nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie. Ponadto, u pacjentów ze wskazaniem szerszym niż analizowane – z chłoniakiem grudkowym, wytyczne zalecają stosowanie rytuksymabu lub terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z bendmustyną. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, jedna jest dostępna w ramach finansowania ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem: leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną.

Komentarz Analityków:

W związku z powyższym w opinii Analityków Agencji lizokaptagen maraleucel stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w ocenianej populacji, jako że żadna z zalecanych terapii CAR-T nie jest refundowana dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

3.6. Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 14.10.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Follicular Lymphoma”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był chłoniak grudkowy, były przeciwciałem anti-CD19 oraz nie zostały wycofane z rynku.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA)	Data zatwierdzenia/Planowana data zatwierdzenia	Planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników	Droga podania
Kymriah	tisagenlecleucel	Novartis AG	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T CD19 układ odpornościowy komórki macierzyste/iinne terapie komórkowe limfocyty T 	Komórka	Zatwierdzone	100%	100%	05/2022	-	dożylnie
Yescarta	axicabtagen ciloleucel	Gilead Sciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T CD19 układ odpornościowy komórki macierzyste/iinne terapie komórkowe limfocyty T 	Komórka	Zatwierdzone	100%	100%	03/2021	-	dożylnie

¹⁰ Zgodnie z badaniem GBD 2019, przeprowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA), <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 30.09.2022]

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA)	Data zatwierdzenia/Planowana data zatwierdzenia	Planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników	Droga podania
Monjuvi	tafasitamab-cxix	MorphoSys AG	<ul style="list-style-type: none"> CD19 układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	III	44%	51%	-	01/07/2023 - 31/12/2023	dożylnie
Zynlonta	loncastuximab tesirine-lpyl	ADC Therapeutics SA	<ul style="list-style-type: none"> ADC CD19 	Przeciwciało monoklonalne	II	11%	29%	-	-	dożylnie
Breyanzi	lisocabtagene maraleucel	Bristol Myers Squibb Company	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T CD19 układ odpornościowy limfocyty T 	Komórka	II	11%	38%	-	01/01/2023 - 31/12/2023	dożylnie
Carteya	relmacabtagene autoleucel	JW Therapeutics Co., Ltd	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T CD19 układ odpornościowy komórki macierzyste/inne terapie komórkowe limfocyty T 	Komórka	Rozwój poza USA	-	-	-	-	dożylnie
Human CD19 T-cell Therapy (Hrain)	-	Hrain Biotechnology Co., Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T CD19 	Komórka	Rozwój poza USA	-	-	-	-	dożylnie
SGN-CD19B	-	Seagen Inc.	<ul style="list-style-type: none"> ADC CD19 	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszone	-	-	-	-	N/A

N/A – not applicable (nie dotyczy)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 14.10.2022].

Podsumowanie:

Spośród 8 odnalezionych produktów leczniczych, jeden to lek Breyanzi (lizokaptagen maraleucel), który stanowi technologię ocenianą w niniejszym raporcie. Dwa leki: Kymriah (tisagenlecleucel) i Yescarta (aksykabtagen cyloleucel) zostały zatwierdzone z datą, odpowiednio, 05/2022 i 03/2021. Jeden z leków odnalezionych w wyniku przeszukiwania bazy Biomedtracker pozostaje w fazie zawieszenia – SGN-CD19B.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) (ICD-10: C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 oraz 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na chłoniaki grudkowe (ICD-10: C82) w latach 2010–2019 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w wieku 20–85+ lat.

Tabela 9. Zachorowania na chłoniaki grudkowe (ICD-10: C82) – dane KRN

Płeć	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kobiety	181	196	215	214	232	265	238	238	273	236
Mężczyźni	160	114	135	169	193	204	192	199	186	198
Łącznie	341	310	350	383	425	469	430	437	459	434

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 07.11.2022]

Tabela 10. Prognozowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) – dane Globocan

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	1872	1996	2117	2226	2298
Mężczyźni	2415	2576	2730	2870	2985
Łącznie	4287	4571*	4847	5097*	5283

* Łączna prognozowana zapadalność dla obu płci może nie stanowić prostej sumy prognozowanych zapadalności dla mężczyzn i kobiet, gdyż Globocan w swoich prognozach przedstawia dane szacowane zaokrąglone do całkowitej liczby przypadków.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 07.11.2022]

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R^2) osiągnął najwyższą wartość, ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia:

- ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na chłoniaki grudkowe na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych historycznych (KRN). Wyniki oszacowania przedstawia Tabela 11.
- interpolacji liczby nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan). Wyniki oszacowania przedstawia Tabela 12.

Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na chłoniaki grudkowe (FL) – ekstrapolacja z danych KRN

	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych zachorowań na FL	487	502	517	533

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 12. Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (NHL) – interpolacja danych z Globocan

	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych zachorowań na NHL	4 287	4 343	4 399	4 456

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wg wytycznych PTOK 2020 pacjenci z chłoniakiem grudkowym stanowią 15-20% wśród pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi. Na podstawie tej informacji prognozowaną liczbę zachorowań na chłoniaki nieziarnicze wg bazy Globocan przeliczono na prognozowaną zachorowalność na chłoniaki grudkowe. Przyjęto wariant maksymalny

oszacowania w postaci przypadków zachorowania na FL stanowiących 20% wśród przypadków zachorowania na NHL.

Wg informacji zawartych w publikacji przeglądowej Barraclough 2021² pacjenci z FL3B stanowią 5-10% pacjentów z FL. Zgodnie z tą informacją oszacowano liczbę zachorowań na FL3B na podstawie liczby zachorowań na FL oszacowanej wcześniej w oparciu o dane z KRN i z Globocanu. Przyjęto wariant maksymalny oszacowania w postaci przypadków FL3B stanowiących 10% wśród przypadków zachorowania na FL. Wyniki oszacowania ukazano w tabeli poniżej (Tabela 13.).

Tabela 13. Liczba nowych zachorowań na FL3B – w oparciu o ekstrapolację danych z KRN i interpolację danych z Globocan

Baza	2022	2023	2024	2025
KRN	52	53	55	56
Globocan	88	89	90	91

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024. Przyjęto, że dolną granicę przedziału będzie stanowić najniższa liczebność oszacowana na podstawie bazy KRN (ok 50 pacjentów), a górną granicę przedziału będzie stanowić najwyższa liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (90 pacjentów). Za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych do pełnych dziesiątek (70 pacjentów). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024 szacuje się na 70 pacjentów.

Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w trzeciej lub dalszych liniach leczenia u pacjentów z FL3B nawrotowym lub opornym na leczenie. Ww. oszacowania można traktować jako maksymalny wariant populacji docelowej.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rozpoznania C82.4 rocznie: 70 (50-90).

Lizokaptagen maraleucel podawany jest jednorazowo, w związku z czym w kolejnych latach nie następuje kumulacja leczonych nim pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie w wariacie maksymalnym jest więc równa liczbie nowych przypadków rozpoznania choroby, co może być przeszacowane, gdyż założono, że 100% pacjentów otrzyma ocenianą technologię.

Liczba osób leczonych rocznie: 70

Szacowana docelowa populacja w roku 2023: 70

Szacowana docelowa populacja w roku 2024: 70

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Przeprowadzone oszacowanie liczby populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia lizokaptagenem maraleucelem wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby do 70 osób rocznie. Przyjęte założenia oraz jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu (np. aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel) wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

Należy mieć dodatkowo na uwadze przyrost liczby pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego stopnia 3B oraz możliwość refundacji nowych substancji czynnych w ocenianym wskazaniu, które mogą zmienić strukturę rynku.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak grudkowy stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11 października 2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Strategię 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 14. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> , FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	lizokaptagen maraleucel (Breyanzi)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono pierwotnych badań z randomizacją, gdyż nie odnaleziono badań spełniających przyjęte kryteria wyszukiwania. Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyodrębniono dwa badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Breyanzi: 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD), oba stanowiące pierwotne badania jednoramienne. Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>017001 (TRANSCEND NHL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie I fazy • wieloośrodkowe • jednoramienne • bez randomizacji • otwarte <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas odcięcia danych: 12.08.2019, aktualizacja 19.06.2020; • mediana obserwacji wynosiła 11,5 miesiąca. <p>Opisano kryteria włączenia i wykluczenia oraz interwencję zgodne z ocenianym wskazaniem. Część punktów końcowych została przedstawiona dla populacji uczestników z jednym z trzech wyszczególnionych w ChPL Breyanzi wskazań, w której byli również uczestnicy z ocenianym wskazaniem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Nawrotowy lub oporny (R/R) B- komórkowy NHL (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>) o następujących histologiach: <ul style="list-style-type: none"> ○ DLBCL nieokreślony inaczej (NOS; w tym przekształcony DLBCL z chłoniaka grudkowego i innych indolentnych histologii [przekształcony INHL], takich jak przewlekła białaczka limfocytowa [CLL]/chłoniak z małych limfocytów [SLL], chłoniak strefy brzeżnej [MZL] i inne chłoniaki [w tym makroglobulinemia Waldenström]), chłoniak wysokiego stopnia (HGL) z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 oraz histologią DLBCL, pierwotny śródpiersiowy chłoniak z komórek B (PMBCL) oraz chłoniak grudkowy w stopniu 3b (FL3B); • Uczestnicy musieli być leczeni antracykliną i rytuksymabem (lub innym lekiem ukierunkowanym na CD20) i mieć chorobę R/R po co najmniej 2 liniach terapii lub po autologicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT); • Histologiczne potwierdzenie rozpoznania w momencie nawrotu choroby; • Choroba PET-pozytywna według klasyfikacji Lugano; • Status sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1 (status ECOG wynoszący 2 był również dopuszczalny do poprawki do protokołu nr 5); • Odpowiednia czynność narządów, określona jako: odpowiednia czynność szpku kostnego do otrzymania LDC; kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ULN) skorygowana względem wieku lub obliczony klirens kreatyniny >30 mL/min/1,73 m², aminotransferaza alaninowa (ALT) $\leq 5 \times$ ULN i bilirubina całkowita $<2,0$ mg/dl (lub $<3,0$ mg/dl w przypadku osób z zespołem Gilberta lub limfomatycznym naciekiem wątroby); odpowiednia czynność płuc, zdefiniowana jako duszność w stopniu ≤ 1 wg NCI CTCAE i wysycenie tlenem (SaO₂) $\geq 92\%$ powietrza w pomieszczeniu; odpowiednia czynność serca, określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$, oceniona na podstawie echokardiogramu lub badania MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) wykonanego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia kwalifikacji do badania; • U pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ukierunkowaną na CD19, musiał wystąpić chłoniak CD19-dodatni potwierdzony w biopsji po zakończeniu wcześniejszej terapii celowanej na CD19. <p><u>Kryteria włączenia odnalezione w protokole sponsora badania^a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dostępna jest zarchiwizowana tkanka z biopsji guza z ostatniego nawrotu i odpowiedni raport patologiczny lub, jeśli co najmniej jedno miejsce zajęte przez guz jest dostępne w czasie badania przesiewowego, chęć poddania się biopsji przed leczeniem (wycięcie, jeśli to możliwe) w celu potwierdzenia choroby. Jeśli uczestnik nigdy nie miał całkowitej odpowiedzi, dopuszczalna jest próbka z ostatniej biopsji;</i> • <i>Odpowiedni dostęp do naczyń w celu wykonania zabiegu leukaferezy;</i> 	<p><u>Dawkowanie i harmonogram podawania Lizokaptagenu maraleucelu</u></p> <p>Lizokaptagen maraleucel podawano zgodnie ze schematem dawkowania, do którego przypisano uczestnika. Dopuszczalne w tym badaniu poziomy dawek (DL) wynosiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DL-1: 25×10^6 CAR+ T cells - DL1: 50×10^6 komórek T CAR+ (schematy jednodawkowe i dwudawkowe [odpowiednio DL1S i DL1D]) - DL2: 100×10^6 komórek CAR+ T (tylko schemat jednodawkowy [DL2S]) - DL3: 150×10^6 komórek CAR+ T (tylko schemat jednodawkowy [DL3S]). <p>W schemacie jednodawkowym Lizokaptagen maraleucel podawano od 2 do 7 dni po zakończeniu LDC.</p> <p><u>Podawanie Lizokaptagenu maraleucelu</u></p> <p>Lizokaptagen maraleucel podawano w postaci oddzielnych wlewów dożylnych składających się z komórek T CD8+ CAR+ i CD4+ CAR+ (najpierw podawano składnik CD8+, a następnie składnik CD4+). Badani byli monitorowani podczas i po każdym dożylnym podaniu składników Lizokaptagenu maraleucelu. Lizokaptagen maraleucel był podawany w warunkach ambulatoryjnych według uznania badacza.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. <i>best overall response</i>, BOR) o wartości odpowiedzi kompletnej (ang. <i>complete response</i>, CR) lub odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response</i>, PR) według oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. <i>independent review committee</i>, IRC) na podstawie kryteriów Lugano 2014. BOR zdefiniowano jako najlepszą odpowiedź na chorobę odnotowaną od momentu infuzji Lizokaptagenu maraleucelu do momentu progresji choroby, zakończenia badania, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej lub HSCT. W analizie IRC brak progresji choroby (ang. <i>non disease progression</i>, non-PD) był przypisany jako BOR przez IRC, gdy PET nie był możliwy do oceny lub nie został wykonany dla wszystkich punktów czasowych oceny po linii podstawowej, a najlepszą odpowiedzią w oparciu o ocenę CT-staging była CR, PR lub choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>, SD). W takim przypadku uczestnik był traktowany jako nieodpowiadający na leczenie przy obliczaniu ORR.</i>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Uczestnicy muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji.</i> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyłącznie przez nowotwór złośliwy (osoby z wtórnym zajęciem OUN mogą brać udział w badaniu); • Leczenie alemtuzumabem w ciągu 6 miesięcy od leukaferezy lub leczenie fludarabiną lub kładrybiną w ciągu 3 miesięcy od leukaferezy; • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w czasie badania przesiewowego; osoby z niekontrolowaną ogólnoustrojową infekcją grzybiczą, bakteryjną, wirusową lub inną, pomimo stosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferezy lub podawania lizokaptagenu maraleucelu; • Obecność ostrej lub przewlekłej choroby przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD); • Występowanie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lizokaptagenem maraleucelem któregokolwiek z następujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego: niewydolność serca klasy III lub IV wg definicji New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca; • Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, poważne urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza; • Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapeutyczne dawki kortykosteroidów (zdefiniowane jako >20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu) w ciągu 7 dni po leukaferezie lub 72 godzin przed podaniem lizokaptagenu maraleucelu. Dozwolone były fizjologiczne zamienniki, miejscowe i wziewne steroidy; ○ niskodawkowa chemioterapia (np. winkrystyna, rytuksymab, cyklofosfamid ≤ 300 mg/m²) podawana po leukaferezie w celu utrzymania kontroli choroby musiała być przerwana ≥ 7 dni przed chemioterapią limfodeplecyjną (LDC); ○ podawanie cytotoksycznych chemioterapeutyków nieuznanych za limfotoksyczne musiało zostać przerwane w ciągu 1 tygodnia od leukaferezy; ○ limfotoksyczne środki chemioterapeutyczne w ciągu 2 tygodni od leukaferezy; ○ terapie immunosupresyjne w ciągu 4 tygodni od leukaferezy i podania lizokaptagenu maraleucelu; ○ doustne środki chemioterapeutyczne, w tym lenalidomid i ibrutin b, były dozwolone, jeśli przed leukaferezą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania; 		<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i>, CRR) oceniany przez IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR) oceniany przez IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) oceniane przez IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • Jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>, HRQoL) oceniano na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30, oraz skali analogowej EQ-5D-5L; • Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>PFS ratio</i>) zdefiniowany jako stosunek PFS w ostatniej linii terapii przed lizokaptagenem maraleucelem do PFS przy terapii lizokaptagenem maraleucelem, według oceny badacza.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Infuzja limfocytów dawcy (DLI) w ciągu 6 tygodni od podania lizokaptagenu maraleucelu, napromienianie w ciągu 6 tygodni od leukaferazy; • Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) w ciągu 90 dni od leukaferazy; • Wcześniejsza terapia CAR T-cell lub inna genetycznie modyfikowana terapia T-cell, z wyjątkiem wcześniejszej terapii lizokaptagenem maraleucelem w protokole niniejszego badania u osób otrzymujących leczenie nawrotowe. <p><i>Kryteria wykluczenia odnalezione w protokole sponsora badania^a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Historia innego pierwotnego nowotworu złośliwego, który nie był w remisji przez co najmniej 2 lata (z limitu 2 lat wyłączone są: nieczerniakowy rak skóry, ostatecznie wyleczony guz łity w stadium 1 z niskim ryzykiem nawrotu, leczony miejscowo rak prostaty oraz rak szyjki macicy in situ w biopsji lub płaskonabłonkowa zmiana śródnabłonkowa w rozmazie Pap);</i> • <i>Ciążę lub karmienie piersią u kobiet;</i> • <i>Zabronione leczenie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>środki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni od leukaferazy, chyba że nie udokumentowano odpowiedzi lub progresji choroby na terapię eksperymentalną i przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania;</i> ○ <i>napromieniowanie w ciągu 6 tygodni od leukaferazy. Uczestnicy muszą mieć postępującą chorobę w zmianach napromieniowanych lub mieć dodatkowe nienapromieniane, PET-pozytywne zmiany, aby mogli się kwalifikować. Napromienianie pojedynczej zmiany, jeśli występują dodatkowe nienapromieniane zmiany PET-pozytywne, jest dozwolone do 2 tygodni przed leukaferazą;</i> • <i>Postępująca inwazja guza na naczynia, zakrzepica lub zatorowość;</i> • <i>Zakrzepica żylna lub zatorowość nieopanowana przez stabilną antykoagulację.</i> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Spośród 298 pacjentów, których poddano leukaferazie i chemioterapii limfodeplecyjnej i dla których produkt leczniczy Breyanzi wytworzono (Populacja ITT), 229 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi, a 69 go nie otrzymało. Liczba pacjentów, którzy mogli być oceniani pod kątem skuteczności wynosiła 216 (Populacja oceny skuteczności (ang. <i>Efficacy set</i>)).</p>		
JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)	<ul style="list-style-type: none"> • badanie II fazy • wieloośrodkowe • jednoramienne • bez randomizacji • otwarte <p>Okres obserwacji:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • ECOG PS 0-1 • Uczestnicy z DLBCL NOS (de novo lub tFL), HGL z rearanzacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 o histologii DLBCL (DHL/THL) i FL3B wg klasyfikacji WHO 2016, po ≥ 2 liniach terapii obejmującej antracyklinę i rytuksymab (lub inny środek ukierunkowany na CD20) 	<p><u>Dawki i harmonogram podawania lizokaptagenu maraleucelu</u></p> <p>Lizokaptagen maraleucel podawano w postaci 100×10^6 komórek CAR+ T w dniu 1.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. <i>best overall response</i>, BOR)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>• czas odcięcia danych: 13.09.2019, aktualizacja 19.06.2020;</p> <p>• mediana obserwacji dla kohorty 1 (kohorta składająca się z uczestników z krajów europejskich, N= 27) wynosiła 4,9 miesiąca.</p> <p>Opisano kohorty, kryteria włączenia i wykluczenia, interwencję oraz punkty końcowe zgodne z ocenianym wskazaniem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wtórnym chłoniakiem OUN mogą być włączeni do badania • Histologiczne potwierdzenie diagnozy przy ostatnim nawrocie choroby • Choroba PET-dodatnia według kryteriów z Lugano • Odpowiednia czynność narządów, określona jako: odpowiednia czynność szpiku kostnego do otrzymania LDC; kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (ULN) skorygowana względem wieku lub obliczony klirens kreatyniny >30 mL/min/1,73 m², aminotransferaza alaninowa (ALT) $\leq 5 \times$ ULN i bilirubina całkowita $<2,0$ mg/dl (lub $<3,0$ mg/dl w przypadku osób z zespołem Gilberta lub limfomatycznym naciekiem wątroby); odpowiednia czynność płuc, zdefiniowana jako duszność w stopniu ≤ 1 wg NCI CTCAE i wysycenie tlenem (SaO₂) $\geq 92\%$ powietrza w pomieszczeniu; odpowiednia czynność serca, określona jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$, oceniona na podstawie echokardiogramu lub badania MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) wykonanego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia kwalifikacji do badania; <p><i>Kryteria włączenia odnalezione w protokole sponsora badania^b:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Odpowiedni dostęp do naczyń w celu wykonania zabiegu leukaferezy;</i> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkie istotne schorzenia medyczne, nieprawidłowości laboratoryjne lub choroby psychiczne, które narażały uczestnika na nieakceptowalne ryzyko w przypadku udziału w badaniu; • Występowanie u uczestnika jakiegokolwiek stanu wpływającego na zdolność do interpretacji danych z badania; • Uczestnicy z chłoniakiem z dużych komórek B bogatych w komórki T lub histiocyty, pierwotnym skórny chłoniakiem z dużych komórek B, PMBCL, DLBCL w podeszłym wieku, zakażeni wirusem Epsteina-Barr i chłoniakiem Burkitta; • Leczenie jakimkolwiek wcześniejszym produktem terapii genowej lub terapią ukierunkowaną na CD19 • Wcześniejsze lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie; niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (w tym gruźlica), pomimo stosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia w czasie leukaferezy lub infuzji lizokaptagenu maraleucelu; • Obecność ostrej lub przewlekłej choroby GVHD lub aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej leczenia immunosupresyjnego; • Występowanie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lizokaptagenem maraleucelem któregośkolwiek z następujących schorzeń układu sercowo-naczyniowego: niewydolność serca klasy III lub IV wg definicji New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca; 	<p><u>Podawanie lizokaptagenu maraleucelu</u></p> <p>Lizokaptagen maraleucel podawano w postaci oddzielnych wlewów dożylnych składających się z komórek T CD8+ CAR+ i CD4+ CAR+ (najpierw podawano składnik CD8+, a następnie składnik CD4+). Badani byli monitorowani podczas i po każdym dożylnym podaniu składników lizokaptagenu maraleucelu. Lizokaptagen maraleucel był podawany w warunkach ambulatoryjnych według uznania badacza.</p>	<p>o wartości odpowiedzi kompletnej (ang. <i>complete response</i>, CR) lub odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response</i>, PR) według oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. <i>independent review committee</i>, IRC) na podstawie kryteriów Lugano 2014. BOR zdefiniowano jako najlepszą odpowiedź na chorobę odnotowaną od momentu infuzji lizokaptagenu maraleucelu do momentu progresji choroby, zakończenia badania, rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej lub HSCT. W analizie IRC brak progresji choroby (ang. <i>non disease progression</i>, non-PD) był przypisany jako BOR przez IRC, gdy PET nie był możliwy do oceny lub nie został wykonany dla wszystkich punktów czasowych oceny po linii podstawowej, a najlepszą odpowiedzią w oparciu o ocenę CT-staging była CR, PR lub choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>, SD). W takim przypadku uczestnik był traktowany jako nieodpowiadający na leczenie przy obliczaniu ORR.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i>, CRR) oceniany przez IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR) oceniany przez IRC w

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Historia lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, afazja, udar mózgu, obrzęk mózgu, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza; • Inwazja guza na naczynia żyłne lub tętnicze i/lub zakrzepica żył głębokich (DVT)/zatorowość płucna (PE) w ciągu 3 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody i/lub DVT/PE, która wymagała ciągłego leczenia przeciwzakrzepowego; • Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapeutyczne dawki kortykosteroidów (zdefiniowane jako >20 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu) w ciągu 7 dni po leukaferazie lub 72 godzin przed podaniem lizokaptagenu maraleucelu. Dozwolone były fizjologiczne zamienniki, miejscowe i wziewne steroidy; ○ niskodawkowa chemioterapia (np. winkrystyna, rytuksymab, cyklofosfamid ≤300 mg/m²) podawana po leukaferazie w celu utrzymania kontroli choroby musiała być przerwana ≥7 dni przed chemioterapią limfodeplecyjną (LDC); ○ podawanie cytotoksycznych chemioterapeutyków nieuznanych za limfotoksyczne musiało zostać przerwane w ciągu 1 tygodnia od leukaferazy; ○ limfotoksyczne środki chemioterapeutyczne w ciągu 2 tygodni od leukaferazy; ○ terapie immunosupresyjne w ciągu 4 tygodni od leukaferazy i podania lizokaptagenu maraleucelu; ○ doustne środki chemioterapeutyczne, w tym lenalidomid i ibrutinib, były dozwolone, jeśli przed leukaferazą upłynęły co najmniej 3 okresy półtrwania. <p><i>Kryteria wykluczenia odnalezione w protokole sponsora badania^b:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza historia nowotworów złośliwych, innych niż agresywny nawrotowy/oporny chłoniak niezłazniczy, chyba że uczestnik był w remisji przez ≥ 2 lata, z wyjątkiem nieinwazyjnych nowotworów złośliwych; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 45 poddanych leukaferazie i chemioterapii limfodeplecyjnej (kohorta 1 ITT), natomiast liczba pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Breyanzi wynosiła 36 (kohorta 1 JCAR017).</p>		<p>oparciu o kryteria Lugano 2014;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) oceniane przez IRC w oparciu o kryteria Lugano 2014; • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • Jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>, HRQoL) oceniano na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30, oraz podskali FACT-LymS; • Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i>, EFS) zdefiniowane jako okres od daty infuzji lizokaptagenu maraleucelu do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, PD wg oceny IRC lub rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej.

^a<https://www.bmsstudyconnect.com/no/en/clinical-trials/NCT02631044.html> [dostęp 14.12.2022]

^b<https://www.bmsstudyconnect.com/se/en/clinical-trials/NCT03484702.html> [dostęp 14.12.2022]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Breyanzi i źródeł wskazanych w przypisach

Charakterystyka badań rejestracyjnych

W celu oceny zastosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym w stopniu 3B (FL3B) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, przeprowadzono dwa badania kliniczne: 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD). Oba badania były otwarte i wieloośrodkowe, przy czym badanie 017001 było badaniem fazy I, natomiast badanie JCAR017-BCM-001 było badaniem fazy II.

Dane kliniczne dotyczyły 6 uczestników badań 017001 (4 uczestników) i JCAR017-BCM-001 (2 uczestników) chorujących na FL3B, z datą odcięcia dla przedstawionych danych: 19.06.2020 r. Pośród 6 uczestników, u których badacze w badaniach 017001 i JCAR017-BCM-001 zdiagnozowali FL3B, u 4 uczestników uzyskano dodatkowe dane histopatologiczne z ośrodków badawczych, które poparły rozpoznanie FL3B zgodnie z systemem klasyfikacji WHO. W przypadku pozostałych 2 uczestników rozpoznanie oparto na wnioskach patologa i ocenie klinicznej badacza. Wszystkich 6 opisywanych uczestników z FL3B było opornych na wcześniejsze leczenie, a 2 uczestników otrzymało autoprzeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). W czasie badań przesiewowych pacjenci mieli wynik 0 w skali European Cooperative Oncology Group (ECOG).

Badanie 017001 (TRANSCEND NHL)

Aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo produktu leczniczego Breyanzi oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu TRANSCEND NHL (017001), z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z komórek B.

Do badania zakwalifikowani byli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nieokreślonym inaczej (ang. *not otherwise specified*, NOS) R/R DLBCL, według 19 klasyfikacji WHO 2008, w tym DLBCL w następstwie chłoniaka o powolnym przebiegu (powstałego w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego, chłoniaka strefy brzeżnej, przewlekłej białaczki limfocytowej/białaczki z małych limfocytów, makroglobulinemii Waldenströma lub innej choroby) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości; pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) i chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (FL3B), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia lub byli po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Pacjenci z innymi podtypami DLBCL nie zostali włączeni do badania i nie określono stosunku ryzyka do korzyści. Badanie obejmowało pacjentów ze stanem sprawności według skali Eastern Cooperative Group (ECOG) ≤ 2 , po wcześniejszym autologicznym i (lub) allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) oraz z wtórnym zajęciem OUN przez chłoniaka. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie ukierunkowane na antygen CD19, kwalifikowali się do badania, jeśli w dowolnym czasie po leczeniu ukierunkowanym na antygen CD19 w biopsji guza potwierdzono dodatni wynik CD19. Z badania wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej większą niż 5-krotność górnej granicy normy lub frakcją wyrzutową lewej komory $< 40\%$. Nie było minimalnego wymagania dotyczącego wyników badania morfologii krwi; pacjenci kwalifikowali się do udziału, jeśli w ocenie badacza czynność ich szpiku kostnego była wystarczająca, by podać im chemioterapię limfodeplecyjną.

Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną (LDC), fludarabinę w dawce 30 mg/m² pc./dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m² pc./dobę przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podawany był produkt leczniczy Breyanzi. Wśród pacjentów leczonych dawką w zakresie 44–120×10⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR mediana dawki produktu leczniczego Breyanzi wynosiła 87×10⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Pozwolono na stosowanie leczenia przeciwnowotworowego w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa) pomiędzy aferezą a chemioterapią limfodeplecyjną.

Skuteczność była oceniana na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli wskaźnika ogólnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wskaźnika całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR) oraz czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej. Mediana czasu obserwacji w ramach badania wynosiła 19,9 miesiąca (zakres: od 0,2 do 45,2 miesiąca).

Do analizy skuteczności włączono 4 pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym stopnia 3B.

Uczestnicy z FL3B w badaniu 017001 byli rasy białej, w wieku od 45 do 71 lat (w tym 3 kobiety, 1 mężczyzna). Jeden uczestnik miał wcześniej HSCT. Żaden z uczestników nie otrzymywał leczenia przeciwnowotworowego w celu kontroli choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 14,8 miesiąca (zakres od 8,9 do 24,0). Najlepszą odnotowaną odpowiedź na jakąkolwiek wcześniejszą terapię stanowiła CR (u 3 uczestników) lub PR (u 1 uczestnika). Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej (LDC) u żadnego z uczestników nie stwierdzono dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥ 500 U/L, a u 1 uczestnika suma iloczynu średnic prostopadłych (SPD) była ≥ 50 cm².

Badanie JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)

Badanie TRANSCEND WORLD jest trwającym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy 2. Celem badania jest dostarczenie danych klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, definiowanym jako R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], FL po transformacji), chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości z rearanżacją genów MYC i BCL2 i (lub) BCL6 z histologią DLBCL, oraz FL3B według klasyfikacji WHO 2016. Pacjenci leczeni wcześniej produktami skierowanymi przeciwko CD19 zostali wyłączeni.

W badaniu TRANSCEND WORLD 2/45 uczestników badania miało FL3B.

Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 11,6 miesiąca.

Do analizy skuteczności włączono 2 pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym stopnia 3B:

- 1 pacjent: kobieta, 48 lat, rasa biała (kohorta 1);
- 1 pacjent: mężczyzna, 72 lata, rasa azjatycka (kohorta 3).

Przed LDC żaden z tych uczestników nie miał LDH ≥ 500 U/L lub ≥ 50 cm².

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

Tabela 16. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Breyanzi w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba uczestników	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting (TRANSCEND-OUTREACH-007)	2	Aktywne, nie rekrutuje	3	29.11.2018	-	07.12.2023	41	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03744676	-
NIE	Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006)	2	Aktywne, nie rekrutuje	2	26.07.2018	24.09.2021	31.12.2022	61	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103	12.07.2022 ^a
Brak danych	NKTR-255 in Combination With CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed or	1b	Rekrutuje	Nie określono	20.10.2022	31.01.2024	31.12.2024	Trwająca rekrutacja (szacowana)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05359211	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba uczestników	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Refractory Large B-cell Lymphoma							liczba uczestników: 24)		
TAK	A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM)	3	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	23.10.2018	-	08.12.2023	184	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351	-
NIE	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001)	1	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	06.01.2016	-	10.05.2024	385	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631044	-
TAK	Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	1/2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	27.11.2017	-	15.09.2026	188	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03331198	-
NIE	Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD)	2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie określono	05.06.2018	-	14.01.2024	112	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702	-
NIE	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (TRANSCEND FL)	2	Rekrutuje	Nie określono	14.07.2020	-	17.01.2025	Trwająca rekrutacja (szacowana liczba uczestników: 188)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04245839	-
Brak danych	Acalabrutinib + Liso-Cel In R/R Aggressive B-Cell Lymphomas	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie określono	Październik 2022	01.09.2024	01.09.2029	- (szacowana liczba uczestników: 27)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05583149	-

³Sehgal A. et al., *Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1066-1077. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00339-4. Epub 2022 Jul 12.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 25.10.2022]

Podsumowanie:

Badania NCT02631044 i NCT03484702 stanowią badania rejestracyjne (TRANSCEND NHL i TRANSCEND WORLD) dla leku Breyanzi i zostały szerzej opisane w niniejszym raporcie.

Produkt leczniczy Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) jest także przedmiotem badań NCT03744676, NCT03483103, NCT03575351, NCT03331198, NCT04245839. Celem badania NCT03744676 jest ocena bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej lizokaptagenu maraleucelu u dorosłych pacjentów podczas podawania w warunkach ambulatoryjnych. Badanie NCT03483103 ma na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizokaptagenu maraleucelu u dorosłych pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby lub którzy są oporni na pojedynczą linię immunochemioterapii w przypadku agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B i nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. NCT03575351 jest badaniem porównującym skuteczność i bezpieczeństwo lizokaptagenu maraleucelu ze standardowym leczeniem u dorosłych pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi wysokiego ryzyka, kwalifikującymi się do przeszczepu. Badanie NCT03331198 ma na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczność lizokaptagenu maraleucelu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem małych limfocytów (SLL), u których doszło do nawrotu choroby lub oporności. NCT04245839 stanowi badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lizokaptagenu maraleucelu u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B (NHL).

Celem badań NCT05359211 i NCT05583149 jest sprawdzenie skuteczności lizokaptagenu maraleucelu w połączeniu z innym produktem leczniczym u pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze. Badanie NCT05359211 ma na celu sprawdzenie działania lizokaptagenu maraleucelu w połączeniu z NKTR-255 w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B. Badanie NCT05583149 z kolei ma zostać przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizokaptagenu maraleucelu w połączeniu z akalabrutinibem u osób z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem z komórek B.

5.4. Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem skali NICE dla badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie 017001 (TRANSCEND NHL)

Tabela 17. Ocena jakości badania 017001 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

Wynik: 7/8

Badanie JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)

Tabela 18. Ocena jakości badania JCAR017-BCM-001 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

Wynik: 7/8

Jakość badań rejestracyjnych 017001 oraz JCAR017-BCM-001 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. W obu przypadkach nie wskazano informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań. Należy jednak zaznaczyć, że badanie TRANSCEND NHL jest badaniem I fazy, natomiast TRANSCEND WORLD - badaniem II fazy, oba z niedojrzałymi wynikami i krótkim okresem obserwacji. Dodatkowo jako badania jednoramienne, bez komparatora, mają niższą wartość naukową niż wyniki z badań porównawczych z użyciem podwójnie ślepej próby, które są rekomendowane zarówno przez EMA, jak i FDA.

5.4.2. Opis komparatora

Badania rejestracyjne 017001 oraz JCAR017-BCM-001 są badaniami jednoramiennymi – nie zastosowano komparatorów.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii CAR-T. W związku z brakiem badań uwzględniających istotne dla ocenianej technologii komparatory, Analitycy Agencji odstępują od wykonania porównań pośrednich w ramach niniejszej, szybkiej oceny.

W EPAR Breyanzi, wyniki uzyskane dla analizowanego produktu leczniczego porównano do historycznych danych w podobnej populacji po zastosowaniu innych produktów opartych o technologię CAR-T: tisagenlecleucel i akcykabtagen cyloleucel.

EPAR Breyanzi podaje, że pacjentów chorujących na FL3B można leczyć tak samo jak pacjentów chorujących na DLBCL. Jako zatwierdzone na terenie Unii Europejskiej opcje terapeutyczne dla pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL w 3. lub dalszych liniach leczenia, wymienione zostały:

- akcykabtagen cyloleucel;
- tisagenlecleucel;
- polatuzumab vedotin + bendamustyna;
- rytuksymab;
- dimaleinian piksantronu.

Wytyczne kliniczne, jako potencjalne komparatory dla lizokaptagenu maraleucelu u pacjentów z niepowodzeniem co najmniej jednej linii wcześniejszego leczenia, wskazują:

- terapię anti-CD19 CAR-T:
 - akcykabtagen cyloleucel,
 - tisagenlecleucel;
- loncastuximab tesirine-lpyl;
- selineksor;
- immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem;
- bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem;
- rytuksymab;
- R-B (rytuksymab i bendamustyna);
- rytuksymab ± lenalidomid;
- RIT — idelalizyb (oporność na rytuksymab i leki alkilujące);
- kopanlizib, duwelisyb (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia);
- leczenie konsolidujące: auto-HSCT lub u wybranych chorych/pacjentów allo-HSCT;
- radioimmunoterapia.

Podsumowanie:

W badaniach rejestracyjnych leku Breyanzi nie zastosowano komparatorów, przez co ilościowe określenie korzyści klinicznych leczenia jest niemożliwe.

Jako komparator dla ocenianej technologii wyłoniono terapię obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną, która jako jedyna z opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne jest finansowana ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Komentarz Analityków:

Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną jest opcją terapeutyczną zalecaną w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego, a więc dla pacjentów ze wskazaniem poszerzonym w stosunku do analizowanego. Natomiast dla pacjentów z analizowanym wskazaniem (FL3B, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia) rekomendowane jest stosowanie terapii CAR-T, które dla tych pacjentów nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych. Wytyczne NCCN 2022 rekomendują dla nich lizokaptagen maraleucel, akcykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel nie wskazując wyższości żadnej z tych terapii. Ponadto, w EPAR Breyanzi, wyniki uzyskane dla ocenianej technologii porównano do historycznych danych pacjentów po zastosowaniu tych dwóch produktów.

Tisagenlecleucel dostępny jest w ramach programów lekowych: B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T oraz B.65. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0).

Akcykabtagen cyloleucel dostępny jest w ramach programu lekowego B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85): III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Badanie 017001 (TRANSCEND NHL)

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) oceniano na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30 oraz skali analogowej EQ-5D-5L;
- Odpowiedź na leczenie:
 - Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
 - Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (ang. PFS ratio) zdefiniowany jako stosunek PFS w ostatniej linii terapii przed lizokaptagenem maraleucelem do PFS przy terapii lizokaptagenem maraleucelem, według oceny badacza;
 - Wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014.

Badanie JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD)

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) oceniano na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30 oraz podskali FACT-LymS.
- Odpowiedź na leczenie:
 - Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
 - Wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *independent review committee*, IRC) w oparciu o kryteria Lugano 2014;
 - Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*, EFS)

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Wszyscy uczestnicy badania 017001 pochodzili z USA, natomiast uczestnicy kohorty 1 w badaniu BCM-001 pochodzili z Europy. Większy odsetek uczestników otrzymywał terapię przeciwnowotworową w celu kontroli choroby przed rozpoczęciem przyjmowania lizokaptagenu maraleucelem w badaniu BCM-001 (kohorta 1) w porównaniu z badaniem 017001 (77,8% w porównaniu z 59,1%). Dane dla kohorty 1 z badania BCM-001 uważa się za szczególnie istotne dla pacjentów z UE, ponieważ uczestnicy pochodzą z Europy i są leczeni produktem otrzymywanym w wyniku tego samego procesu produkcyjnego, który jest proponowany do stosowania w UE.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badania jednoramienne – brak komparatora;
- Badania prowadzone metodą otwartej próby; bez randomizacji;
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badań był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do populacji ze wskazania leku Breyanzi. Istotny wpływ na wiarygodność wyników ma również zbyt krótki czas obserwacji uczestników w badaniu.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badania rejestracyjne 017001 oraz JCAR017-BCM-001 są badaniami jednoramiennymi bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokich ocen jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt oba), wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności leczenia preparatem Breyanzi w ocenianym wskazaniu jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Ze względu na dostępność alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowane byłoby zaprojektowanie badania dwuramiennego RCT. Zamiast tego, w EPAR wyniki badania zostały zestawione z danymi uzyskanymi z przeprowadzonego przeglądu systematycznego, z wykorzystaniem porównania pośredniego metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oraz porównania z danymi historycznymi. Brak bezpośredniego porównania z grupą kontrolną oraz mała liczebność uczestników badania z analizowanym wskazaniem ograniczają wiarygodność wnioskowania.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają obliczenie efektów zdrowotnych dla ocenianej technologii, w związku z czym odstąpiono od oszacowania LYG/QUALYG.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite (OS) nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszych badaniach.

W momencie odcięcia danych dnia 4 stycznia 2021 r. wszyscy pacjenci z FL3B żyli.

Analiza jakości życia

Poniższe wyniki w zakresie jakości życia uczestników badań rejestracyjnych nie dotyczą szczegółowo populacji z ocenianym wskazaniem, a populacji poszerzonej – wszystkich uczestników badań.

Badanie 017001

Wśród 269 osób leczonych w badaniu 017001, 181 osób (67%) poddano ocenie w skali EORTC QLQ-C30, zwanej dalej PRO (EORTC QLQ-C30) Evaluable Population, a 186 osób (69%) oceniono w skali EQ-5D-5L, zwanej dalej PRO (EQ-5D-5L) Evaluable Population.

Analiza średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej w analizie EORTC QLQ-C30 wykazała, że pacjenci doświadczyli poprawy w zakresie ogólnego stanu zdrowia, począwszy od miesiąca 2 po infuzji, oraz w zakresie zmęczenia (począwszy od miesiąca 9 po infuzji). Pozostałe wyniki domen HRQoL pozostały stabilne do miesiąca 18.

W odniesieniu do EQ-5D-5L, na początku, średnie wyniki indeksu zdrowia i EQ-VAS wynosiły odpowiednio 0,8 i 68,3. Wskaźniki zgodności, oparte na PRO (EQ-5D-5L) Evaluable Population, wynosiły 65,6% osób, które były poddawane obserwacji w miesiącu 9 i 65,8% osób, które były poddawane obserwacji w miesiącu 18. Średnie wyniki wskaźnika użyteczności zdrowotnej EQ-5D-5L zmniejszyły się 1 miesiąc po infuzji lizokaptagenu maraleucelu, po czym nastąpiły wahania wyników w miesiącach 2 i 3, a następnie poprawa od miesiąca 6 do miesiąca 18 w porównaniu z wartością wyjściową. Średnie wyniki EQ-VAS były wyższe od miesiąca 1 do miesiąca 18 w porównaniu z wartością wyjściową.

Badanie JCAR017-BCM-001

Uczestnicy badania mieli ogólnie porównywalne wyniki w podstawowych domenach EORTC QLQ-C30 w porównaniu z populacją ogólną skorygowaną pod względem wieku i płci, z wyjątkiem domeny zmęczenia, w której uczestnicy badania uzyskali wyniki znacząco gorsze. Wyniki analiz na poziomie grupy wskazały, że te domeny były ogólnie utrzymane w czasie po leczeniu produktem Breyanzi, z tendencją do poprawy w ciągu pierwszych 60-90 dni. Dla FACT-LymS wyniki były ogólnie podobne do podstawowych domen EORTC QLQ-C30, z klinicznie znaczącą poprawą obserwowaną w 60. dniu. Obserwowano trend niewielkiego i stopniowego pogorszenia po dniu 90. Należy wziąć pod uwagę, że dane od uczestników doświadczających progresji choroby i (lub) zdarzeń niepożądanych związanych z kolejnymi terapiami przeciwnowotworowymi, nadal były włączane do analizy.

Analiza odpowiedzi na leczenie

Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (CRR) według IRC w obu badaniach traktowano jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Wskaźnik CR wynosił 100% w przypadku uczestników z FL3B (4/4 pacjentów w badaniu 017001 oraz 2/2 pacjentów w badaniu JCAR017-BCM-001).

Analiza zastępczych punktów końcowych

Dla żadnego z badań rejestracyjnych w EPAR Breyanzi nie zostały przedstawione wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS), wskaźnika przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) dla populacji pacjentów chorujących na FL3B.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), stanowiący pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach, wśród pacjentów z FL3B wynosił 100% (4/4 pacjentów w badaniu 017001 oraz 2/2 pacjentów w badaniu JCAR017-BCM-001).

Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie zastępczych punktów końcowych w subpopulacji pacjentów chorujących na FL3B podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki skuteczności w zakresie zastępczych punktów końcowych u poszczególnych uczestników chorujących na FL3B, dla badań 017001 i JCAR017-BCM-001

Uczestnik badania	Najlepsza odpowiedź ogólna	Data odcięcia danych: 04.01.2021		
		Trwająca odpowiedź w momencie odcięcia danych	Czas odpowiedzi (miesiące)	Uczestnik żyjący w momencie odcięcia danych
Badanie 017001				
00X-XXXX	CR	TAK	17,3	TAK
00X-XXXX	CR	TAK	23,0 ^a	TAK
00X-XXXX	CR	TAK	11,1 ^a	TAK
00X-XXXX	CR	TAK	11,1 ^a	TAK
Badanie JCAR017-BCM-001				
00X-XXXX	CR	TAK	22,97	TAK
00X-XXXX	CR	TAK	17,08	TAK

^a Uczestnicy ukończyli badanie 017001. Czas trwania wykazanej odpowiedzi był cenzurowany w momencie zakończenia badania 017001. Uczestnicy włączyli do długoterminowego badania GC-LTFU-001 z potwierdzeniem trwającego przeżycia przy ostatniej kontroli przed datą odcięcia danych 04 stycznia 2021 r.

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi, s. 121.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) został przedstawiony indywidualnie dla pacjentów w tabeli powyżej (Tabela 19).

Analiza porównania pośredniego

W ramach oceny leku Breyanzi została ponadto przeprowadzona analiza porównania pośredniego lizokaptagenu maraleucelu z tisagenlecleucelem i aksykabtagenem cyloleucelem. W ramach tej analizy nie została ujęta populacja z ocenianym wskazaniem, dlatego też jej wyniki zostały przedstawione w opracowaniu analitycznym AOTMiT nr: 3/2023: „Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego”.

Podsumowanie:

Dla żadnego z badań rejestracyjnych w EPAR Breyanzi nie zostały przedstawione wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji pacjentów chorujących na FL3B. Podano informację, że w momencie odcięcia danych 04.01.2021 wszyscy pacjenci z FL3B żyli.

Zarówno wskaźnik CR, jak i ORR, wyniosły 100% w przypadku uczestników z FL3B (4/4 pacjentów w badaniu 017001 oraz 2/2 pacjentów w badaniu JCAR017-BCM-001). Należy tu jednak zaznaczyć bardzo ograniczoną liczbę uczestników z FL3B w każdym z badań, która wpływa negatywnie na wiarygodność wnioskowania o skuteczności dla tej populacji pacjentów.

Dane dotyczące jakości życia zostały w badaniach rejestracyjnych ukazane dla całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest szczegółowych danych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem zastosowania lizokaptagenu maraleucelu na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego zgodnie z EPAR Breyanzi:

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR Breyanzi ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego opierała się głównie na zbiorczych wynikach bezpieczeństwa 349 uczestników leczonych lizokabtagenem maraleucelem, we wszystkich schematach dawkowania, z 4 trwających badań, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 20. Przegląd badań uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego

Badanie	Faza	Data rozpoczęcia	Data odcięcia danych	Uczestnicy z FL3B	Uczestnicy poddani działaniu JCAR017
017001	1	06.01.2016	12.08.2019	3	269
JCAR017-BCM-001	kohorta 1	05.06.2018	13.09.2019	1	27
	kohorta 3			1	10
017007	2	29.11.2018	01.08.2019	0	17
JCAR017-BCM-002	1/2	28.11.2017	01.08.2019	2	26
Łączna liczba uczestników poddanych działaniu JCAR017 (lizokaptagen maraleucel)				7	349

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s. 156

Wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli leczenie i 2-letnią obserwację lub którzy przerwali badanie z jakiegokolwiek powodu, zostali zachęcani do wzięcia udziału w długoterminowym badaniu GC-LTFU-001 w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i przeżycia do 15 lat po infuzji.

Komentarz analityków:

Badanie GC-LTFU-001 w bazie ClinicalTrials oznakowane jest numerem identyfikacyjnym NCT03435796¹¹. Rozpoczęło się 19.06.2018, zakończenie przewidywane jest na 30.11.2036. Badanie to opisane jest jako badanie fazy 2 i fazy 3. Na dzień 21.10.2022 rekrutacja uczestników jest otwarta.

Dodatkowo należy nadmienić, że badanie JCAR017-BCM-002, które wzięto pod uwagę oceniając bezpieczeństwo, dotyczyło pacjentów, którym podawano ocenianą technologię w skojarzeniu z innymi lekami, a nie w monoterapii.

Tabela 21. Status uczestnictwa pacjentów w badaniach uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego

Status uczestnictwa	017001 n (%) ^a	JCAR017-BCM-001		017007 n (%) ^a	BCM-002 n (%) ^a	Łącznie n (%) ^a
		kohorta 1 n (%) ^a	kohorta 3 n (%) ^a			
Uczestnicy poddani leukaferazie	344 (100)	43 (100)	14 (100)	28 (100)	33 (100)	462 (100)
Uczestnicy poddani chemioterapii limfodeplecyjnej	298 (86,6)	35 (81,4)	12 (85,7)	17 (60,7)	27 (81,8)	389 (84,2)
Uczestnicy poddani infuzji JCAR017 (lizokaptagen maraleucel)						
Liczba uczestników	269 (78,2)	27 (62,8)	10 (71,4)	17 (60,7)	26 (78,8)	349 (75,5)
Badanie w toku	103 (29,9)	15 (34,9)	7 (50,0)	17 (60,7)	16 (48,5)	158 (43,2)
Ukończone badanie (24 miesiące)	35 (10,2)	0	0	0	0	35 (7,6)
Przerwane badanie	131 (38,1)	12 (27,9)	3 (21,4)	0	10 (30,3)	156 (33,8)
Przyczyna przerwania badania	Śmierć	121 (35,2)	6 (14,0)	1 (7,1)	0	8 (24,2)
	Utracona obserwacja	2 (0,6)	0	0	0	2 (0,4)
	Inne	1 (0,3)	3 (7,0)	0	0	1 (3,0)
	Wycofanie zgody	7 (2,0)	3 (7,0)	2 (14,3)	0	1 (3,0)
Uczestnicy wyrażający zgodę na długoterminową obserwację						
Liczba uczestników	23 (6,7)	0	0	0	0	23 (5,0)

^aProcenty przedstawione w tabeli odnoszą się do liczby uczestników danego badania poddanych leukaferazie.

Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR Breyanzi s.156-157

W EPAR w kontekście bezpieczeństwa klinicznego opisane zostały zaobserwowane zgony oraz poważne działania niepożądane:

- Zgon

¹¹ Źródło: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435796> (dostęp: 21.10.2022)

Autorzy wskazali, że zgony po leczeniu lizokaptagenem maraleucelem były spowodowane głównie progresją choroby. W przedstawionej powyżej zbiorczej populacji 349 uczestników, 119 ze 143 zgonów zgłoszonych po pierwszym leczeniu lizokaptagenem maraleucelem było spowodowane progresją choroby, 16 było spowodowane zdarzeniami niepożądanymi, 5 było spowodowane nieznanymi przyczynami, a 3 były spowodowane innymi przyczynami (udar niezwiązany z badaniem, zapalenie płuc i rozproszone niedokrwienie wewnątrzbrzuszne, z których wszystkie dotyczyły uczestników badania 017001).

- Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5

Z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5 po pierwszym leczeniu lizokaptagenem maraleucelem 16 z 349 uczestników (4,6%) zmarło. Zdarzenia niepożądane stopnia 5 związane z przyjmowaniem leku zostały zgłoszone u 11 z 349 uczestników (3,2%).

- Poważne zdarzenia niepożądane

W badanej zbiorczej populacji 349 pacjentów, zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem leku zostały zgłoszone u 154 z 349 uczestników (44,1%) i występowały najczęściej w SOCs zaburzeń układu odpornościowego (17,5%), zaburzeń układu nerwowego (15,5%) oraz zakażeń i infekcji (10,3%).

U wszystkich 3 uczestników (100%) badania 017001 chorujących na FL3B odnotowano związane z przyjmowaniem leku zdarzenia niepożądane stopnia 3. Stwierdzono neutropenię (2 uczestników, 66,7%), leukopenię (2 uczestników, 66,6%) oraz anemię. U uczestników z FL3B nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku, jednak ich ograniczona liczebność została przez autorów wskazana jako czynnik utrudniający właściwą ocenę bezpieczeństwa dla tej grupy pacjentów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (ChPL Breyanzi)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: CRS (17%), encefalopatia (11%), zakażenie nieokreślonym patogenem (6%), neutropenia (4%), małopłytkowość (4%), afazja (4%), gorączka (4%), zakażenie bakteryjne (4%), majaczenie (4%), drżenie (4%), gorączka neutropeniczna (3%) i niedociśnienie tętnicze (3%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (63%), niedokrwistość (35%), małopłytkowość (29%), leukopenia (21%), zakażenie nieokreślonym patogenem (9%) oraz gorączka neutropeniczna (8%).

W poniższej tabeli podano zgłoszone działania niepożądane. Działania te wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 22. Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia nieokreślonym patogenem Bakteryjne choroby zakaźne
	Często	Wirusowe choroby zakaźne Grzybicze choroby zakaźne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Leukopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna Limfopenia Hipofibrynogenemia Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia
	Niezbyt często	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipofosfatemia
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsensowność Majaczenie
	Często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy Encefalopatia Zawroty głowy Drżenie
	Często	Afazja Neuropatia obwodowa Zaburzenia widzenia Ataksja Zaburzenia smaku Zespół mózdkowy Zaburzenia naczyniowo-mózgowe Drgawki
	Niezbyt często	Paraliż twarzy Obrzęk mózgu
Zaburzenia serca	Bardzo często	Częstoskurcz
	Często	Zaburzenia rytmu serca Kardiomiopatia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze
	Często	Zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność
	Często	Wysięk opłucnowy Niedotlenienie Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Zaparcia Biegunka Ból brzucha Wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie Gorączka Obrzęk
	Często	Dreszcze
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcja związana z infuzją

Źródło: ChPL Breyanzi s. 14-16

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Breyanzi:

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Breyanzi oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Szczegółowe zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, udzielonego w procedurze dopuszczenia warunkowego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zobowiązania do wypełnienia przez podmiot odpowiedzialny po wprowadzeniu produktu leczniczego Breyanzi do obrotu.

Opis	Termin
W celu dalszej oceny spójności jakości produktu i wyników klinicznych podmiot odpowiedzialny przedłoży analizę serii i odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności z co najmniej trzydziestu (30) partii gotowego produktu leczniczego Breyanzi stosowanego w leczeniu pacjentów objętych nieinterwencyjnym badaniem opartym na wtórnym wykorzystaniu danych z istniejących rejestrów, zgodnie z ustalonym protokołem. Na podstawie tych danych podmiot odpowiedzialny powinien również przedstawić ocenę potrzeby zmiany specyfikacji produktu końcowego. Raporty okresowe należy dostarczyć po około 15 partiach, a wsze kie istotne wyn ki wykraczające poza trend należy bezzwłocznie zgłaszać.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: 31 grudnia 2026 r.
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. non-interventional post-authorisation safety study, PASS): W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Breyanzi u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne i przedłoży jego wyniki w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: III kwartał 2043
W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć dane z obserwacji obejmujące 24 miesiące po infuzji produktu leczniczego Breyanzi (dotyczące populacji włączonej do badania i poddawanej leczeniu), prowadzonej w ramach badania 017001	IV kwartał 2022
W celu dalszego scharakteryzowania długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Breyanzi w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć dane z obserwacji obejmujące 24 miesiące po infuzji produktu leczniczego Breyanzi (dotyczące populacji włączonej do badania i poddawanej leczeniu) prowadzonej w ramach badania JCAR017-BCM-001 w kohorcie 1.	IV kwartał 2022

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Breyanzi s. 34

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) na dzień 15.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Breyanzi.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 15.02.2023 r.) dla produktu leczniczego Breyanzi odnaleziono informacje na temat 143 przypadków wystąpienia działań niepożądanych w latach 2021- 2022.

Tabela 24. Występowanie działań niepożądanych o osób przyjmujących produkt leczniczy Breyanzi

	2021	2022
Liczba przypadków wystąpienia działań niepożądanych (w tym liczba poważnych zdarzeń niepożądanych)	53	90
Liczba przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych (w tym liczba zgonów)	45	75
Liczba zgonów	10	19

Źródło: opracowanie własne na podstawie bazy FAERS, <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> (dostęp: 21.10.2022)

Zgodnie z danymi z bazy FAERS, zarówno w roku 2021 (N=53), jak i w roku 2022 (N=90), najczęstsze grupy działań niepożądanych stanowiły zaburzenia układu nerwowego (2021: 27 przypadków, 2022: 44 przypadki), zaburzenia układu immunologicznego (2021: 22 przypadki, 2022: 44 przypadki) oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania (2021: 15 przypadków, 2022: 31 przypadków).

W bazie FAERS w latach 2021-2022 odnotowano trzy przypadki wystąpienia poważnych działań niepożądanych po podaniu leku Breyanzi u pacjenta z chłoniakiem grudkowym – dwa przypadki u kobiet w wieku 77 lat, jeden u kobiety w wieku 68 lat.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 15.02.2023 r. odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia układu nerwowego (18%, 89), w tym: neurotoksyczność (37), zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (21);
- Zaburzenia układu odpornościowego (15%, 70), w tym: zespół uwalniania cytokin (67), limfohistiocytoza hemofagocytarna (4);
- Infekcje i zakażenia (9%, 44), w tym: zapalenie płuc (12).

Komentarz analityków:

Przy interpretacji danych z bazy VigiAccess należy wziąć pod uwagę, że zaledwie 1% (2/216) powyższych doniesień o działaniach niepożądanych dotyczyło pacjentów europejskich, natomiast pozostałe 99% - amerykańskich.

W bazie EudraVigilance na dzień 15.02.2023 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania leku Breyanzi u 48 pacjentów. Najczęściej zgłaszane przypadki ciężkich działań niepożądanych to (w nawiasach podano liczbę przypadków): zaburzenia układu immunologicznego (27); zaburzenia układu nerwowego (24); zaburzenia krwi i układu limfatycznego (12); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (10).

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment Report (EPAR) dotyczącego leku Breyanzi oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Breyanzi, a także informacji odnalezionych w bazach FAERS, VigiAccess i EudraVigilance.

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w EPAR opierała się na zbiorczych wynikach z 4 trwających badań: 2 badań rejestracyjnych opisanych w niniejszym raporcie oraz 2 dodatkowych badań. Badania te łącznie włączyły do populacji oceny bezpieczeństwa 7 pacjentów chorujących na FL3B.

Leczenie produktem Breyanzi zostało przerwane przed zakończeniem badania u 33,8% uczestników badań klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa klinicznego analizowanego produktu leczniczego (z datą odcięcia dla każdego z badań wskazaną w Tabeli 21. Status uczestnictwa pacjentów w badaniach uwzględnionych w podsumowaniu bezpieczeństwa klinicznego). U 29,4% uczestników przerwanie przyjmowania produktu leczniczego nastąpiło z powodu śmierci. Z powodu zdarzeń niepożądanych stopnia 5 po pierwszym leczeniu lizokaptagenem maraleucelem 16 z 349 uczestników (4,6%) zmarło. U żadnego z uczestników z FL3B nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku. U wszystkich 3 uczestników (100%) badania 017001 chorujących na FL3B odnotowano zdarzenia niepożądane stopnia 3.

Zgodnie z ChPL Breyanzi, do najczęstszych działań niepożądanych należą: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%). Profil zgłaszanych działań niepożądanych w bazach FAERS, VigiAccess i EudraVigilance zbliżony jest do profilu zgłoszonych działań niepożądanych w ChPL. Żadne z przytoczonych źródeł – ChPL, FAERS, EudraVigilance ani VigiAccess - nie odnosi się jednak do bezpieczeństwa stosowania Breyanzi u pacjentów z FL3B. Jedynie w bazie FAERS odnotowana została informacja o jednym przypadku działania niepożądanego u pacjenta z chłoniakiem grudkowym (wskazanie poszerzone w stosunku do ocenianego).

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Dane dotyczące jakości życia wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia według pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie w stosunku do wartości początkowych. Jednakże krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym oraz brak danych dotyczących jakości życia szczegółowo dla pacjentów z analizowanym wskazaniem wpływają na ograniczenie wnioskowania.

Ograniczona liczebność uczestników z chłoniakiem grudkowym w badaniach klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa leku Breyanzi (ukazanych w EPAR) oraz brak (VigiAccess, EudraVigilance, ChPL) lub znikoma ilość (FAERS) doniesień o wystąpieniu działań niepożądanych u tych pacjentów, utrudniają właściwą ocenę bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu leczniczego dla tej grupy pacjentów.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Dla żadnego z badań rejestracyjnych w EPAR Breyanzi nie zostały przedstawione wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji pacjentów chorujących na FL3B. Podano informację, że w momencie odcięcia danych 04.01.2021 wszyscy pacjenci z FL3B żyli.

Zarówno wskaźnik CR, jak i ORR, wyniosły 100% w przypadku uczestników z FL3B (4/4 pacjentów w badaniu 017001 oraz 2/2 pacjentów w badaniu JCAR017-BCM-001). Należy tu jednak zaznaczyć bardzo ograniczoną liczbę uczestników z FL3B w każdym z badań, która wpływa negatywnie na wiarygodność wnioskowania o skuteczności dla tej populacji pacjentów.

Dane dotyczące jakości życia zostały w badaniach rejestracyjnych uwzględnione dla całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest szczegółowych danych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badań 017001 i JCAR017-BCM-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obarczone znaczną niepewnością. Możliwość wiarygodnej interpretacji wyników ogranicza również bardzo mała liczba uczestników z FL3B w badaniach rejestracyjnych (4 uczestników z FL3B w badaniu I fazy, 2 w badaniu II fazy).

Bezpieczeństwo stosowania

Ograniczona liczebność uczestników z chłoniakiem grudkowym w badaniach klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa leku Breyanzi (ukazanych w EPAR) oraz brak (VigiAccess, EudraVigilance, ChPL) lub znikoma ilość (FAERS) doniesień o wystąpieniu działań niepożądanych u tych pacjentów, uniemożliwiają właściwą ocenę bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu leczniczego dla tej grupy pacjentów.

U szerszej populacji pacjentów – z którymkolwiek z zarejestrowanych dla Breyanzi wskazań - zgodnie z ChPL Breyanzi, do najczęstszych działań niepożądanych należą: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%). Profil zgłaszanych działań niepożądanych w bazach FAERS, VigiAccess i EudraVigilance zbliżony jest do profilu zgłoszonych działań niepożądanych w ChPL. Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Dane dotyczące jakości życia wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia według pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie w stosunku do wartości początkowych. Jednakże krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym oraz, ponownie, brak danych dotyczących jakości życia szczegółowo dla pacjentów z analizowanym wskazaniem, wpływają na ograniczenie wnioskowania.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

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

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ KOSZTÓW OCENIANEJ TECHNOLOGII ORAZ KOMPARATORA.

7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR (i obejmuje dwa składniki: składnik z komórkami CD4+ i składnik z komórkami CD8+ w docelowym stosunku 1:1) w zakresie $44-120 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR”.
- Z uwagi na brak informacji w bazie EURIPID na temat produktu leczniczego Breyanzi, dane o cenie leku zaczerpnięto ze strony <https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi> [dostęp: 09.01.2023]: dawka 1 zawiesiny kosztowała 2 046 893,28 PLN. Do obliczeń przyjęto jedyną odnaniezoną cenę.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Breyanzi, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. premedykacji, kosztów leczenia działań niepożądanych terapii, kosztów hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na cenę sumaryczną.
- Podanie leku Breyanzi jest jednorazowe.

Założenia dla komparatora:

- Jako komparator przyjęto leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną.
- Oba leki przyjmowane są zgodnie z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85):
 - Leczenie indukujące: obinutuzumab w cyklu 1.: w dawce 1000 mg w podawany w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Obinutuzumab w cyklach 2-6: w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Bendamustyna w cyklach 1-6: w dawce 90 mg/m² pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia;
 - Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.
- Ceny obinutuzumabu i bendamustyny zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Cena jednej fiołki obinutuzumabu (1000 mg) to 12 077,10 PLN. Cena pięciu fiołek bendamustyny (500 mg) to 879,98 PLN.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82 \text{ m}^2$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

7.1.2. Dane wejściowe i wyniki

Dane wejściowe i wyniki – oceniana technologia

Tabela 25. Dane wejściowe i wyniki – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,401	https://www.nbp.pl/ [stan na dzień 09.01.2023]
Dawka zalecana na podanie	Pojedyncza infuzja	ChPL Breyanzi
Cykl leczenia [lata]	Infuzja jednorazowa, produkt leczniczy Breyanzi utrzymuje się we krwi obwodowej do 2 lat	ChPL Breyanzi
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Breyanzi
Cena za infuzję [PLN]	2 046 893,28	https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi [dostęp: 09.01.2023]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

Dane wejściowe - komparator

Tabela 26. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka obinutuzumabu zalecana na podanie [mg]	1000	Program lekowy B.12
Dawka bendamustyny zalecana na podanie [mg]	163,8	Program lekowy B.12
Liczba podań obinutuzumabu w leczeniu indukującym	8	Program lekowy B.12
Liczba podań bendamustyny w leczeniu indukującym	12	Program lekowy B.12
Liczba podań obinutuzumabu w leczeniu podtrzymującym	12	Program lekowy B.12
Cena za 1 mg obinutuzumabu [PLN]	12,08	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.
Cena za 1 mg bendamustyny [PLN]	3,29	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wyniki - komparator

Tabela 27. Oszacowanie kosztu leczenia indukującego komparatorem

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5=2×3×4
Obinutuzumab	1000 mg	8	12,08	96 640,00
Bendamustyna	163,8 mg	12	1,76	3 459,46
Suma				100 099,46

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Oszacowanie kosztu leczenia podtrzymującego komparatorem

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5=2×3×4
Obinutuzumab	1000 mg	12	12,08	144 960,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Oszacowanie łącznego kosztu leczenia komparatorem:

Parametr	Leczenie indukujące	Leczenie podtrzymujące	Suma
	1	2	3=1+2
Koszt leczenia [PLN]	100 099,46	144 960,00	245 059,46

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Zestawienie kosztów dla ocenianej technologii i komparatora

Tabela 30. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt leczenia [PLN]	2 046 893,28	245 059,46	1 801 833,82

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacunkowy koszt leczenia komparatorem jest o ok 1,8 mln PLN niższy od kosztu leczenia ocenianą technologią. Z uwagi na wyłonięte ograniczenia uniemożliwiające porównanie efektów zdrowotnych terapii ocenianym lekiem i komparatorem, Analitycy Agencji przestali na zestawieniu kosztów obu interwencji.

Komentarz Analityków:

Z uwagi na zalecenia wytycznych klinicznych dotyczące stosowania u pacjentów z analizowanym wskazaniem terapii z grupy CAR-T, Analitycy Agencji przeprowadzili również zestawienie kosztu podania ocenianej interwencji z kosztami podawania innych leków CAR-T: Kymriah i Yescarta.

Ze względu na brak dowodów na wyraźną wyższość ocenianej interwencji, przyjęto, że skuteczność Breyanzi jest podobna do skuteczności pozostałych leków z grupy CAR-T tj. Yescarta oraz Kymriah. Każdy z wymienionych leków wymaga zastosowania leukaferazy, chemioterapii pomostowej oraz premedykacji zatem założono, że koszty te będą podobne. Z uwagi na powyższe założenie podjęto się zestawienia kosztów terapii poszczególnymi lekami z grupy CAR-T.

Tabela 31. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. inne CAR-T

Parametr	Oceniana technologia	Inne CAR-T	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt pojedynczej infuzji [PLN]	2 046 893,28	1 478 048,80 (Yescarta)	568 844,48
	2 046 893,28	1 442 448,00 (Kymriah)	604 445,28

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Porównanie wykazało, że oceniana technologia jest droższa od pozostałych preparatów z grupy CAR-T. W stosunku do leków Yescarta i Kymriah, oceniany preparat jest droższy o ok. 600 tys. PLN. Biorąc pod uwagę ten sam mechanizm działania leków oraz brak wyraźnej wyższości leku Breyanzi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nad dwoma wymienianymi wyżej lekami, w ocenie Analityków Agencji oczekiwane byłoby obniżenie ceny leku Breyanzi, co najmniej do poziomu ceny pozostałych leków CAR-T.

PODSUMOWANIE:

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale odstąpiono od przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze źródła internetowego <https://www.drugs.com/> (dane dla USA) jednostkowa cena hurtowa za podanie leku wynosi 2 046 893,28 PLN. Jako, że lek jest podawany jednorazowo, cena ta jest równa kosztom terapii na jednego pacjenta. Należy wziąć pod uwagę, że terapia lekiem Breyanzi wymaga również zastosowania leukaferazy, chemioterapii pomostowej oraz premedykacji, co prowadzi do zwiększenia ostatecznego kosztu terapii. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią jednak niewielką część kosztów całkowitych, dlatego też nie zostały uwzględnione w przeprowadzonych zestawieniach.

Szacunkowy koszt leczenia komparatorem jest o ok 1,8 mln PLN niższy od kosztu leczenia ocenianą technologią. Z uwagi na wyłonięte ograniczenia uniemożliwiające porównanie efektów zdrowotnych terapii lekiem Breyanzi i komparatorem, Analitycy Agencji przestali na zestawieniu kosztów obu interwencji.

Przeprowadzone dodatkowo zestawienie kosztów dla terapii poszczególnymi lekami z grupy CAR-T wykazało, że Breyanzi stanowi najdroższy z nich. W stosunku do leków Yescarta i Kymriah, oceniany preparat jest droższy o ok. 600 tys. PLN.

7.2. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Breyanzi we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.10.2022 roku.

Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono dn. 04.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Breyanzi, lisocabtagene maraleucel, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W ramach przeglądu bazy Medline oraz wyszukiwania wolnotekstowego nie zidentyfikowano żadnej analizy HTA. W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 11 publikacji. Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnej z analiz. Wśród odnalezionych publikacji obecne były 2 analizy dotyczące wpływu na budżet i ekonomii leczenia preparatem Breyanzi. Żadna z nich nie dotyczyła populacji pacjentów z ocenianym wskazaniem, dlatego też nie zostały włączone do niniejszego raportu. Charakterystyka metodyki oraz wyniki tych analiz zostały przedstawione w opracowaniu analitycznym AOTMiT nr: 3/2023: „Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego”.

7.3. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, 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/>
- Niderlandy – <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/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.09.2022 r., a jego aktualizację przeprowadzono dn. 05.01.2023 r., przy zastosowaniu następujących słów kluczowych „breyanzi” oraz „lisocabtagene maraleucel”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 kanadyjską rekomendację refundacyjną, jednak wykluczającą oceniane wskazanie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2022 Niemcy</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/</p>	<p>Chłoniak rozlany z dużych komórek B, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B i chłoniak grudkowy w stopniu 3B, po ≥ 2 wcześniejszych terapiach.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Podjęcie decyzji odroczone do kwietnia 2023 r.</p>
<p>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2022 Kanada</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/P-G0258%20Breyanzi%20-%20Final%20CADTH%20Rec-Final.pdf</p>	<p>W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem dużych komórek B po 2 lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) nieokreślonym w inny sposób, pierwotnym chłoniakiem z dużych komórek B w śródpiersiu, chłoniakiem z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości B, i DLBCL wywodzącego się z chłoniaka grudkowego.</p>	<p>Pozytywna warunkowo dla leku, negatywna dla ocenianego wskazania</p>	<p>Breyanzi powinno być refundowane wyłącznie w leczeniu pacjentów, którzy mają LBCL i otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, które według oceny specjalisty nie przyniosły efektu lub przestały działać.</p> <p>Breyanzi powinien być refundowany tylko wtedy, gdy pacjenci nie byli wcześniej leczeni terapią wykorzystującą zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T (CAR-T) i są w stosunkowo dobrym stanie zdrowia, aby tolerować leczenie oraz pod warunkiem, że jest on przepisywany i podawany przez specjalistów i wyszkolony personel w specjalnych ośrodkach. Również koszt Breyanzi powinien zostać obniżony.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z badania klinicznego wykazały, że Breyanzi wiąże się z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie i może potencjalnie wydłużyć przeżycie; • Breyanzi stanowiłby skuteczną alternatywną opcję o potencjalnie innym profilu działań niepożądanych dla pacjentów z LBCL, którzy potrzebują terapii CAR-T; • Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny dowodów ekonomicznych, Breyanzi nie stanowi korzystnej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej. Komitet Ekspertów ustalił, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić większy koszt leku Breyanzi w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami CAR-T (Kymriah lub Yescarta); • Na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, że Breyanzi będzie kosztować publiczne plany lekowe ok. 6,8 mln USD w ciągu najbliższych 3 lat. Rzeczywisty wpływ na budżet jest jednak niepewny. <p><u>Uzasadnienie oceny negatywnej dla analizowanego wskazania:</u> brak możliwości uogólnienia wyników przez małą liczbę pacjentów z FL3B, którzy zostali włączeni do badania TRANSCEND NHL. Liczba ta utrudnia wyciąganie wniosków na temat efektów stosowania liso-celu w populacji pacjentów z tym wskazaniem.</p>
<p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2022 Szwecja</p> <p>https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html</p>	<p>W leczeniu chłoniaków z komórek B.</p>	<p>Planowana ocena</p>	<p>–</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 kanadyjską rekomendację refundacyjną, która wydaje warunkowo pozytywną ocenę dla analizowanego leku, jednak wyklucza oceniane wskazanie. Powodem wykluczenia jest mała liczba pacjentów z tym wskazaniem (4 pacjentów z FL3B) uczestniczących w badaniu rejestracyjnym. CADTH stwierdza, że liczba ta utrudnia wyciąganie wniosków na temat efektów stosowania liso-celu w populacji pacjentów z ocenianym wskazaniem.

7.4. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Z uwagi na ograniczenia uniemożliwiające oszacowanie korzyści zdrowotnych dla ocenianej interwencji, Analitycy Agencji odstąpili od modelowania farmakoekonomicznego i przeprowadzili zestawienie kosztów dla leku Breyanzi i terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną. Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ponad ok. 2 mln PLN. Koszt leczenia komparatorem oszacowano na 260 tys. PLN. Szacunkowy koszt leczenia komparatorem jest więc o ok. 1,8 mln PLN niższy od kosztu leczenia ocenianą technologią.

Przeprowadzone dodatkowo zestawienie kosztów dla terapii poszczególnymi lekami z grupy CAR-T wykazało, że Breyanzi stanowi najdroższy z nich. W stosunku do leków Yescarta i Kymriah, oceniany preparat jest droższy o ok. 600 tys. PLN. Biorąc pod uwagę ten sam mechanizm działania leków oraz brak wyraźnej wyższości leku Breyanzi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nad dwoma wymienianymi wyżej lekami, w ocenie Analityków Agencji oczekiwane byłoby obniżenie ceny leku Breyanzi, co najmniej do poziomu ceny pozostałych leków CAR-T.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Wczesna faza badań rejestracyjnych (jedno jest fazy I, drugie jest fazy II);
- Mała liczba uczestników z analizowanym wskazaniem w badaniach rejestracyjnych (4/298 w badaniu fazy I i 2/45 w badaniu fazy II);
- Brak komparatora – dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów;
- Niezaślepiena próba, brak randomizacji;
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem;
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Dla pacjentów z analizowanym wskazaniem nie zostały przedstawione wyniki w zakresie OS, PFS i jakości życia.

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

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Ze względu na liczne ograniczenia, nie podjęto się modelowania farmakoekonomicznego, a jedynie przeprowadzono zestawienie kosztów leczenia ocenianą interwencją i komparatorem.

Oba badania rejestracyjne (TRANSCEND NHL i TRANSCEND WORLD) są badaniami jednoramiennymi, nie dostarczającymi danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.

Koszt terapii lekiem Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) oszacowano na ok. 2 mln PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (175 926 PLN/QALYG) ok. 12 razy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

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

9.1. Populacja docelowa

Osoby dorosłe z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B, FL3B*) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ang. *overall response rate, ORR*) zdefiniowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. *best overall response, BOR*) w postaci odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response, CR*) lub odpowiedzi częściowej (ang. *partial response, PR*);
- Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate, CRR*) zdefiniowany jako odsetek uczestników z najlepszą odpowiedzią całkowitą (ang. *best overall response, BOR*) o wartości CR,;
- Czas odpowiedzi (ang. *duration of response, DoR*) zdefiniowany jako czas od pierwszej odpowiedzi (CR lub PR) do PD lub zgonu.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wskaźnik całkowitych odpowiedzi z efektem wykazany w badaniu (CRR): odsetek pacjentów z BOR o wartości CR – 100%.
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): odsetek pacjentów z BOR w postaci CR lub PR – 100%.
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) zgodny z efektem wykazany w badaniu – minimum 11,1 m-ca.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
TRANSCEND NHL	Juno Therapeutics – Celgene (sponsor badania), <i>Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001)</i> , Data rozpoczęcia badania: 06.01.2016, Przewidywana data zakończenia badania: 10.05.2024
TRANSCEND WORLD	Celgene (sponsor badania), <i>Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD)</i> , Data rozpoczęcia badania: 05.06.2018, Przewidywana data zakończenia badania: 28.12.2023
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Recommendation Lisocabtagene Maraleucel (Breyanzi)</i> , July 2022 Volume 2 Issue 7, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0258%20Breyanzi%20-%20Final%20CADTH%20Rec-Final.pdf [dostęp: 14.12.2022].
ESMO 2020	Dreyling M., et al., <i>Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology, Volume 32, Issue 3, 2021, Pages 298-308, ISSN 0923-7534, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008 , https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43163-1/fulltext [dostęp: 03.10.2022]
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 5.2022 — July 12, 2022</i> , 2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp: 03.10.2022]
PTOK 2020	Lech-Marańda E., <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: chłoniak grudkowy</i> , Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Issue 2, 2021, Pages 357-385. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf [dostęp: 29.09.2022]
Pozostałe publikacje	
Barracough 2021	Barracough A. et al., <i>The diagnostic and therapeutic challenges of Grade 3B follicular lymphoma</i> , British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, Volume 195, Issue 1, 2021, pages: 15-24, https://doi.org/10.1111/bjh.17404 .
Biomedtracker 2022	Biomedtracker Informa Pharma Intelligence, https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=215 [dostęp 14.10.2022]
ChPL Breyanzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Breyanzi.
Cummings Joyner 2022	Cummings Joyner A.K., et al., <i>Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: No Impact of Site of Care</i> , Advances in Therapy, volume 39, 2022, pages 3560–3577.
Drugs.com 2023	Drugs.com, Źródło informacji na temat leków zasilane przez wiodących dostawców informacji medycznych na rynku USA, https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi [dostęp: 09.01.2023]
EPAR Breyanzi	European Medicines Agency, <i>CHMP Assessment report for Breyanzi</i> , EMA/134759/2022, 27 January 2022.
EudraVigilance 2022	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków w Bazach danych EudraVigilance, https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html [dostęp: 28.08.2022].
FDA 2022	U.S. Food & Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard [dostęp: 21.10.2022].
GBD 2019	<i>Global Burden of Disease</i> , badanie globalnego obciążenia chorobami prowadzone przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA), http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 21.12.2022]
ICD-10 FL3B	WHO ICD-10, <i>International Classification of Diseases: Follicular lymphoma grade IIIb</i> , https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C82.4 [dostęp: 14.12.2022]
ICD-10 FL	WHO ICD-10, <i>International Classification of Diseases: Follicular lymphoma</i> , https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C82 [dostęp: 14.12.2022].
ICD-11 FL3	WHO ICD-11, <i>International Classification of Diseases: Follicular lymphoma grade 3</i> , https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/64837151 [dostęp: 14.12.2022]
ICD-11 FL3B	WHO ICD-11, <i>International Classification of Diseases: Follicular lymphoma, grade 3</i> , https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/728126881 [dostęp: 14.12.2022]
Karwicka 2020	Karwicka K., et al., <i>Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne</i> , Hematologia, tom 11, nr 3, 2020, pages: 166–182, https://dx.doi.org/10.5603/Hem.a2020.0025 .
KRN 2019	Wojciechowska U., Didkowska J., et al., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku</i> , Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. http://onkologia.org.pl/publikacje/ [dostęp: 13.10.2022].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

z dnia 21 grudnia
2022 r.

- Oluwole 2022** Oluwole O.O., et al., *Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleuceel versus lisocabtagene maraleuceel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the US*, *Journal of medical economics* 2022, Vol. 25, No. 1, 2022, pages: 541–551, <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2065787>.
- ORP Copiktra** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności*, Warszawa 2022.
- ORP Kymriah** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej*, 2021.
- ORP Tecartus TLI** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności*, Warszawa 2022.
- ORP Tecartus TLK** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej*, Warszawa 2021.
- ORP Yescarta** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej*, Warszawa 2021.
- Orphanet 2023** Orphanet, Portal chorób rzadkich i leków sierocych, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=C82-4&Disease_Disease_Search_diseaseType=ICD-10&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Follicular-lymphoma&title=Follicular%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=C82-4&Disease_Disease_Search_diseaseType=ICD-10&Disease(s)/group%20of%20diseases=Follicular-lymphoma&title=Follicular%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple) [dostęp: 08.02.2023]
- RP Gazyvaro** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD: 10 C82.0, C82.1, C82.7)”, Warszawa 2017.*
- RP ibrytumomab tiuksetan** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9, rozumianego, jako wchodzącego w skład chemioterapii niestandardowej*, Warszawa 2014.
- RP MabThera** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 234/214 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na niezłoźnicze chłoniaki grudkowe oraz niezłoźnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki niezłoźnicze (ICD 10: C82, C83)”, Warszawa 2014.*
- RP Yescarta** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleuceel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleuceel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, Warszawa 2021.*
- SRP Gazyvaro** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku GAZYVARO (obinutuzumab) kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”, Warszawa 2017.*
- SRP ibrytumomab tiuksetan** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9; realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, Warszawa 2014.*
- SRP MabThera** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab) (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na niezłoźnicze chłoniaki grudkowe oraz niezłoźnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki niezłoźnicze (ICD 10: C82, C83)”, Warszawa 2014.*
- SRP Yescarta** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleuceel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleuceel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, Warszawa 2021.*
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL, <https://www.urpl.gov.pl/pl> [21.10.2022]
- VigiAccess 2022** World Health Organization, VigiAccess, <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 21.10.2022].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B), after two or more lines of systemic therapy.

Epidemiology

Non-Hodgkin lymphomas comprise a heterogeneous group of malignancies with several histological and molecular subtypes. Approximately 80% to 85% of all NHL cases are categorised as B-cell lymphomas, which include both aggressive (ie, rapidly growing) and indolent (ie, slow growing) forms. Diffuse large B-cell lymphomas represent the most common NHL subtype worldwide, accounting for at least 30% of all adult NHL cases (Chao, 2013) and 37% of B-cell lymphomas worldwide (Hunt, 2008; Martelli, 2013). Between 2011 and 2012, the annual age-adjusted incidence rates of DLBCL were between 3 to 4 per 100,000 persons in Europe and 6.9 per 100,000 persons in the US (Teras, 2016; Tilly, 2015; Sant, 2010). Incidence varies by ethnicity, with Caucasian Americans having higher rates than Blacks, Asians, and American Indian or Alaska Natives, in order of decreasing incidence (Morton, 2006; Shirley MH, 2013). The incidence of DLBCL is known to increase with age, with approximately half of all cases occurring in adults aged ≥ 65 years (median age 67 years) (Howlader, 2019). DLBCL not otherwise specified (NOS) can occur as de novo disease and can also arise as a transformation from other indolent forms of B-cell lymphoma including follicular lymphoma (FL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL), small lymphocytic lymphoma (SLL), Waldenström's macroglobulinaemia (WM), and marginal zone lymphoma (MZL).

Relative to DLBCL, other large B-cell lymphoma subtypes are less common. Primary large B cell lymphoma of the mediastinum (PMBCL) and FL3B comprise 3% and 1% of all NHL cases, respectively (Mottok, 2019; Dreyling, 2016; NCCN, 2019; Salaverria, 2011; Swerdlow, 2016; Vitolo, 2016). These subtypes represent an important subgroup of the R/R large B-cell lymphoma population and are typically grouped with and treated in the same way as DLBCL. Estimated incidence in the EU is 3.8/100,000/year and is increasing with age (Sant, 2010; Tilly, 2015).

Secondary CNS lymphoma refers to cases where there is secondary CNS involvement from DLBCL, which have an especially poor prognosis (Tilly, 2015). Secondary CNS lymphoma is an infrequent but almost always fatal complication of lymphomas.

Biologic features and pathogenesis

The molecular pathogenesis of DLBCL is a complex, multistep process leading to the replication of a malignant clone of germinal or post-germinal B cell origin. While some steps in this pathway have been elucidated, many remain unknown.

- DLBCL is a heterogeneous clinicopathologic entity that includes tumours derived from germinal centre B cells or post-germinal centre B cells (also called activated B cells);
- Tumour cells in DLBCL generally express pan B cell antigens (CD19, CD20, CD22, CD79a). The majority has genetic abnormalities, but there is no single cytogenetic change that is typical or diagnostic.
- The majority of DLBCL tumours demonstrates translocations or mutations that result in the increased expression of the B cell lymphoma 6 (BCL6) gene. Overexpression of BCL6 leads to downregulation of target genes, including the TP53 tumour suppressor gene, which prevents the cells from undergoing apoptosis in response to DNA damage;
- Up to 20% of DLBCL demonstrate mutations or deletions of the TP53 tumour suppressor gene. In addition, TP53 transcription is at least partially controlled by the BCL6 gene. Downregulation of TP53 expression or expression of mutant p53 products results in a loss of the normal growthlimiting activities of this gene. Newer data suggest negative prognostic impact of p53 mutations or deletions in DLBCL (Schiefer, 2015).
- Other mechanisms important in the pathogenesis of a minority of DLBCL include aberrant somatic hypermutation, BCL2 activation, and MYC overexpression, evasion of host immunity, and altered tumour cell motility/trafficking;
- Primary large B cell lymphoma of the mediastinum (PMBL) is a variant of DLBCL arising in the mediastinum from the thymic (medullary) B cell. The pathogenesis of PMBL is largely unknown, but may be more similar to that of classical Hodgkin lymphoma than that of DLBCL, and appears to involve

activation of JAK-STAT and NF-KB signaling as well as acquisition of genetic lesions that allow the tumour cells to escape from immune surveillance.

A specific high-risk group is High-Grade Lymphoma (HGL) with concurrent chromosomal rearrangements of MYC and the anti-apoptotic oncogene BCL2 and/or BCL6, referred to as double-hit lymphoma (DHL) or triple-hit lymphoma (THL). The 2016 revision of the WHO classification for lymphoma has included these lymphomas, which occur in <10% of cases of DLBCL, into a new category of lymphoma, termed HGL with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (Swerdlow, 2016). Double-hit lymphomas represent approximately 5% of de novo cases of DLBCL with very poor OS of ≤ 12 months when treated with R-CHOP (Camicia, 2015).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Patients with DLBCL typically present with a rapidly enlarging symptomatic mass, most usually nodal enlargement in the neck or abdomen, or, in the case of primary mediastinal large B cell lymphoma, the mediastinum, but may present as a mass lesion anywhere in the body. Extranodal involvement is common among those presenting with stage I/II disease [Hui D, 2010]. Systemic "B" symptoms (i.e., fever, weight loss, drenching night sweats) are observed in approximately 30 percent of patients, and the serum lactate dehydrogenase (LDH) is elevated in over one-half (Armitage JO, 1998). Approximately 60 percent of patients will present with advanced stage DLBCL (usually stage III or IV disease) while 40 percent have more localised disease, usually defined as that which can be contained within one irradiation field (Armitage JO, 1998). The bone marrow is involved in up to 30 percent of cases, but may be of a discordant histologic type, such as follicular lymphoma (Sehn LH, 2011), in as many as half of those cases. In up to 40 percent of cases, the disease arises in extranodal extramedullary tissues [Moller MB, 2004]. The most common site of primary extranodal disease is the stomach/gastrointestinal tract, but the disease can arise in virtually any tissue (Alives A, 2002; Munch-Petersen HD, 2015). Conversely, primary nodal disease may secondarily involve the liver, kidneys, lung, bone marrow, and central nervous system. DLBCL also can be locally highly invasive, leading to compression of vessels (eg, superior vena cava syndrome) or airways (eg, tracheo-bronchial compression), involvement of peripheral nerves, and destruction of bone (eg, cord compression), requiring urgent attention. DLBCL is an AIDS-defining malignancy. When compared with lymphoma in the HIV-negative population, systemic lymphoma in the HIV-positive population has been associated with more frequent B symptoms (ie, fever, weight loss, night sweats), extranodal disease, involvement of unusual locations (eg, body cavity, rectum, soft tissue), and advanced stage at diagnosis.

Pre-treatment evaluation determines the extent of the disease and provides information about the individual's comorbidities that are likely to affect treatment options. In addition to a history and physical examination, it is practice performing laboratory studies, unilateral bone marrow biopsy, and imaging (PET) in all patients. A molecular risk assessment should be performed in all cases to help determine prognosis and direct therapy. This includes both an evaluation of MYC, BCL2, and BCL6 status (by immunohistochemistry or fluorescence in situ hybridisation [FISH]) and an evaluation of cell of origin. Using this information, an individual case may be subclassified as one of the following:

- Germinal centre B cell (GCB) DLBCL – Cases with GCB DLBCL without MYC and BCL2 gene rearrangements. These patients have a relatively good prognosis following standard therapy with R-CHOP;
- Activated B cell (ABC) DLBCL or non-GCB DLBCL – Cases with non-GCB DLBCL, without double hit DLBCL, have high relapse rates and a poor prognosis following treatment with R-CHOP; \
- Double hit DLBCL – Cases with MYC translocation plus gene rearrangement of BCL2, BCL6 (or both) have a poor prognosis with standard therapy;
- Double expressor DLBCL – There are limited data regarding the treatment of the larger population of patients with double expressor DLBCL (immunohistochemistry identifies co-expression of MYC and BCL2, but gene rearrangements are not present or were not evaluated).

Management

Following current standard of care first-line therapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP) immune-chemotherapy, approximately 50% to 60% of patients achieve a long-term response and will be cured of the disease (Tilly, 2015). The remainder of patients are either refractory to first-line treatment or relapse after a period of treatment response (Raut, 2014; Assessment report EMA/134759/2022 Page 18/252 Tilly, 2015). Early relapses (≤ 1 year) and late relapses (> 5 years) may also occur, with incidence rates of 10-15 and 3%, respectively. The prognosis of patients with R/R DLBCL is poor, with a life expectancy of 12 months with currently available therapies; approximately 37% of DLBCL patients die within 5 years of diagnosis (Friedberg, 2011; Howlader, 2019; Raut, 2014). High-dose immunotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is the standard treatment for patients with relapsed/refractory (RR) DLBCL that are 60% of patients are ineligible for transplant, presenting a therapeutic challenge (Zhang J, 2018). The prognosis of

patients who fail salvage chemotherapy and/or ASCT or are not eligible to ASCT due to age or comorbidity, is unsatisfactory and durable responses with additional chemotherapy are anecdotal (Van Den Neste et al, 2017).

Patients with large B-cell lymphoma whose disease progresses after 2 or more lines of systemic therapy are unlikely to benefit from additional chemoimmunotherapy (Zelenetz, 2019). A variety of chemotherapy-based and monoclonal antibody-based regimens have been explored as salvage regimens for patients with 3L+ large B-cell lymphoma, but none is considered standard of care. Regimens currently in use in this setting include rituximab alone or in combination with other agents, cytotoxic chemotherapy agents, and lenalidomide (Chao, 2013). In a study of the most commonly used salvage regimens, bendamustine and rituximab (BR), in patients with R/R DLBCL after at least one prior therapy, an overall response rate (ORR) of 45% and complete response (CR) rate of 15.5% were reported. The median duration of response (DOR) was 17.3 months and the median progression-free survival (PFS) was 3.6 months (Vacirca, 2014). A retrospective analysis of pooled DLBCL patients whose disease was refractory to the last chemotherapy-containing regimen received, or relapsed within 12 months after auto-ASCT (SCHOLAR-1 study) demonstrated an ORR of 26%, a CR rate of 7%, and a median overall survival (OS) of 6.3 months (Crump, 2017).

For patients who have chemoresistant disease (i.e., inadequate response to salvage chemoimmunotherapy) or relapse after autologous transplant, allogeneic HCT and chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy are appropriate options. Allogeneic HCT can achieve durable responses but is associated with substantial treatment-related mortality and graft-versus-host disease.

The treatment landscape for R/R large B-cell lymphoma recently changed with the marketing authorisation of 2 CAR T-cell products, axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) (Yescarta Summary of Product Characteristics [SmPC], 2020) and tisagenlecleucel (Kymriah®) (Kymriah SmPC, 2020), and conditional marketing authorisation of the CD79b-directed antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin (Polivy™) (Polivy SmPC, 2020). In addition, pixantrone (Pixurvi®) (Pixurvi SmPC, 2020), an anthraquinone-based inhibitor of topoisomerase II, was conditionally authorised initially in 2012 then received full approval in 2020 for the broad indication of R/R aggressive B-cell NHL. CAR T-cell treatments, in particular, have shown to induce long-lasting remissions in up to 30% - 50% of subjects, at the cost of a non-negligible toxicity (Locke, 2019; Schuster, 2019). However, the registrational studies for axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel did not allow enrolment of patients with specific comorbidities such as prior allo-HSCT, secondary CNS involvement by lymphoma, and reduced renal function. The axicabtagene ciloleucel study excluded patients with an immediate need for anticancer therapy for disease control. Overall, these studies excluded patients who are part of a greater population with unmet medical need. Despite these new products, current evidence suggests there remains a substantial unmet need for therapies that demonstrate a combination of compelling and durable efficacy with favourable safety in 3L+ large B-cell lymphoma, particularly in less common NHL subtypes (eg, PMBCL, DLBCL transformed from indolent lymphoma other than FL, and FL3B) and in other populations excluded or under-represented in the clinical studies of recently approved products.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) is an aggressive B-cell lymphoma that represents 2% to 3% of B-cell NHLs and 10% of LBCLs (Mottok, 2019; NCCN, 2019). It tends to occur in younger female patients, and has distinct clinical and biological presentations, characterised by diffuse Assessment report EMA/134759/2022 Page 19/252 proliferation of medium to large B-cells associated with sclerosis (Liu, 2016; Martelli, 2017). Patients with PMBCL who do not respond to first-line therapy are treated similarly to those with R/R DLBCL (Vitolo, 2016) and tend to have a poorer prognosis (Lees, 2019).

Follicular lymphoma Grade 3B is considered an aggressive lymphoma with a clinical behavior similar to DLBCL and is generally treated according to the treatment recommendations for DLBCL (NCCN, 2019; Tilly, 2015; Dreyling, 2016; Dreyling, 2017). Currently, there are no products approved specifically for the treatment of patients with FL3B.

Overall, the therapeutic strategies for FL3B and HGL with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6 generally follow the treatment algorithm for DLBCL. Although recommendations have recently changed for first-line treatment of PMBCL (NCCN, 2019), salvage therapy for R/R PMBCL is treated similarly to R/R DLBCL. Patients who relapse or who do not respond to initial therapy are treated similarly to patients with R/R DLBCL (Vitolo, 2016).

In summary, DLBCL patients who progress or who do not respond after 2 lines of treatment have a poor prognosis (Van Den Neste, 2016; van Imhoff, 2017). While the treatment landscape has changed with the approval of two CAR T-cell products, Yescarta and Kymriah, there remains an unmet need for therapies that have favorable benefit/risk profile in 3L+ LBCL, particularly in less common NHL subtypes and in other populations excluded from the registrational trials of the recently approved products.

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku BREYANZI w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2022 r. Aktualizację przeprowadzono dn. 05.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	lisocabtagene maraleucel OR Breyanzi	11
#2	follicular lymphoma* OR Non-Hodgkin lymphoma*	4713
#3	#1 and #2	4

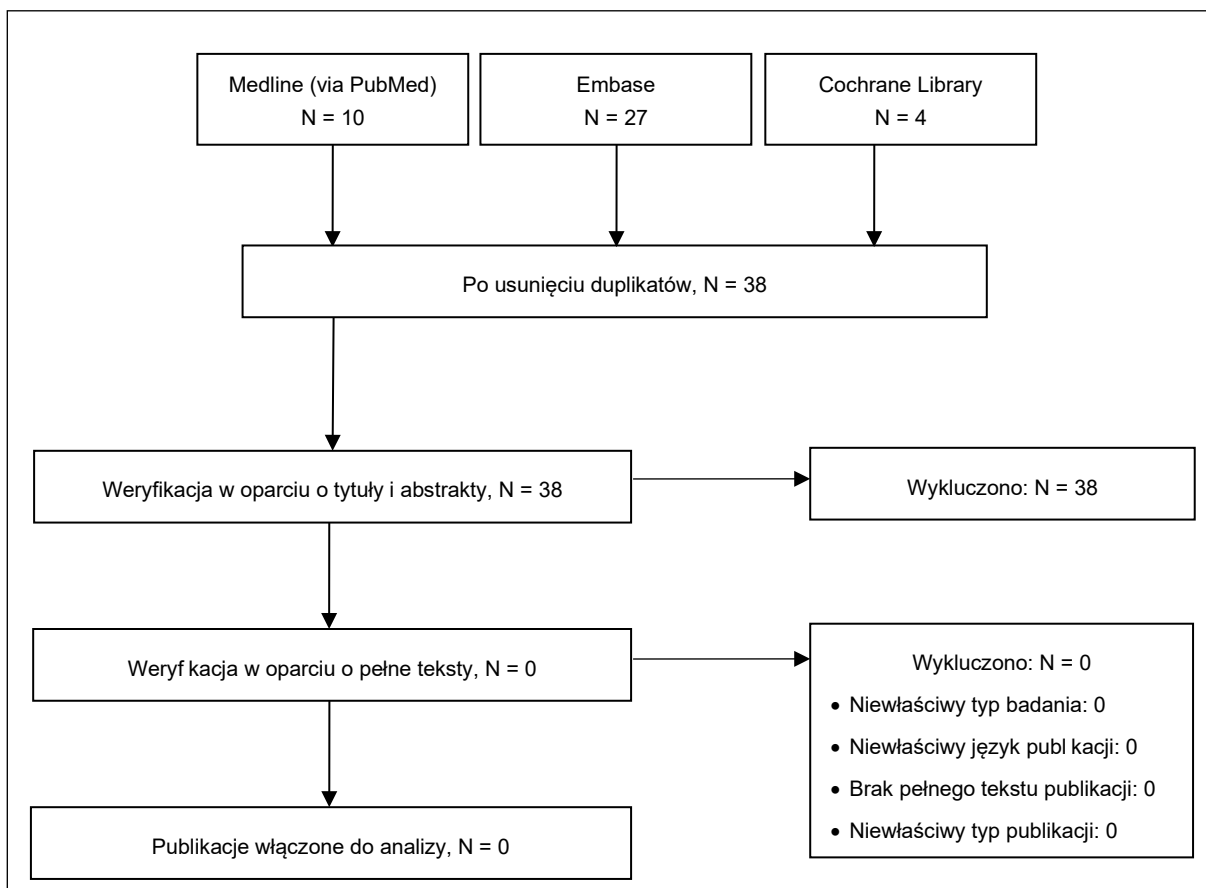
Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku BREYANZI w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2022 r. Aktualizację przeprowadzono dn. 05.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 011 249
#2	lisocabtagene maraleucel OR Breyanzi	75
#3	follicular lymphoma* OR Non-Hodgkin lymphoma*	68 987
#4	#1 AND #2 AND #3	10

Tabela 35. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku BREYANZI w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2022 r. Aktualizację przeprowadzono dn. 05.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 133 130
#2	randomized controlled trial.af.	1 002 271
#3	controlled clinical trial.af.	496 047
#4	placebo.af.	510 048
#5	clinical trials.af.	487 622
#6	(lisocabtagene maraleucel OR Breyanzi).af.	455
#7	(follicular lymphoma*).af.	21 539
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 829 582
#9	#6 AND #7 AND #8	27

11.3. Diagram selekcji badań



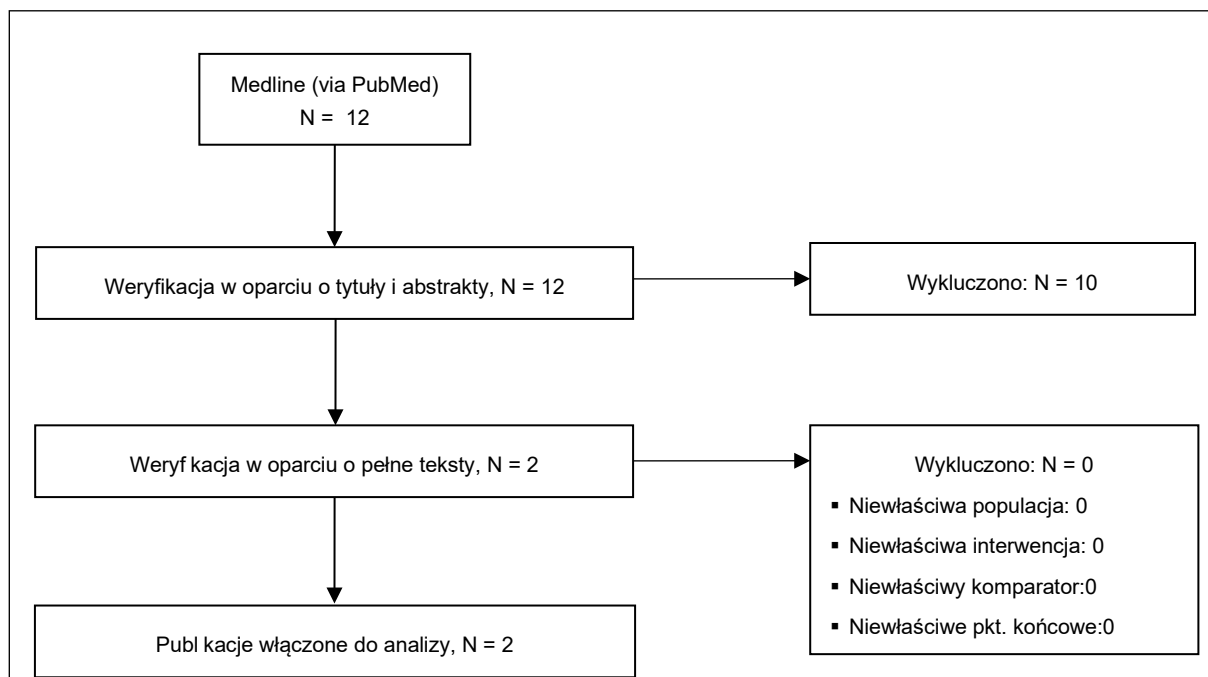
Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Breyanzi

11.4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2022 r. Aktualizację przeprowadzono dn. 05.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 629 499
#2	(lisocabtagene maraleucel) OR (Breyanzi)	75
#3	(#1) AND (#2)	12

11.5. Diagram selekcji analiz ekonomicznych



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych