



## **Breyanzi (lizokaptagen maraleucel)**

we wskazaniu:

leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym  
lub opornym na leczenie pierwotnym  
chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B  
(PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej  
linii leczenia systemowego

**Opracowanie analityczne**

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

Nr: 5/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

## SPIS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse events</i> )
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>ASCT</b>	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i> )
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>Auto-HSCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>BOR</b>	Najlepsza całkowita odpowiedź (ang. <i>Best overall response</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR-T</b>	Komórki T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric antigen receptor</i> )
<b>CEA</b>	Analiza kosztów efektywności (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medical Products for Human Use</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i> )
<b>CLL/SLL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete response</i> )
<b>CRP</b>	Białko C reaktywne (ang. <i>C reactive protein</i> )
<b>CRR</b>	Odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i> )
<b>CRS</b>	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> )
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DALYs</b>	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>Disability- Adjusted Life Years</i> )
<b>DC</b>	Potwierdzenie dawki (ang. <i>Dose confirmation</i> )
<b>DE</b>	Rozszerzenie dawki (ang. <i>Dose expansion</i> )
<b>DF</b>	Ustalanie dawki (ang. <i>Dose finding</i> )
<b>DLBCL</b>	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	Stan sprawności wg skali Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFRt</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Truncated epidermal growth factor receptor</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	<i>European public assessment report</i>
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FAERS</b>	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FL/FL3B</b>	Chłoniak grudkowy (ang. <i>Follicular lymphoma</i> ) / chłoniak grudkowy stopnia 3B (ang. <i>Follicular lymphoma grade 3B</i> )
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GBD</b>	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>GVHD</b>	Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft versus host disease</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B virus</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C virus</i> )

<b>HDCT/ASCT</b>	Wysokodawkowa chemioterapia, po której następuje autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation</i> )
<b>HGBL/HGBCL</b>	Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>High-grade B-cell lymphoma</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> )
<b>HR</b>	Współczynnik ryzyka (ang. <i>Hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-related quality of life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IHME</b>	Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> )
<b>IPI</b>	Międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Index</i> )
<b>IRC</b>	Niezależny Komitet Oceniający (ang. <i>Independent Review Committee</i> )
<b>ISRT</b>	Radioterapia miejsc zajętych (ang. <i>Involved site radiation therapy</i> )
<b>ITT</b>	Analiza ITT, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDC/LD</b>	Chemioterapia limfodeplecyjna (ang. <i>Lymphodepleting chemotherapy</i> )
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
<b>LVEF</b>	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left ventricle ejection fraction</i> )
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>Life years gained</i> )
<b>MAIC</b>	Metoda porównania pośredniego (ang. <i>Matching adjusted indirect comparison</i> )
<b>MLL</b>	Nowotwór z dojrzałych komórek B (ang. <i>Mature B-cell neoplasms</i> )
<b>MUGA</b>	Skan wielobramkowy (ang. <i>Multigated acquisition</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MZL</b>	Chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>Marginal zone lymphoma</i> )
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI CTCAE</b>	Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	Chłoniak nie-Hodgkina (ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> )
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NK cells</b>	Komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. <i>Natural killer cell</i> )
<b>NMR</b>	Jądrowy rezonans magnetyczny (ang. <i>Nuclear magnetic resonance</i> )
<b>NOS</b>	Bliżej nieokreślony (ang. <i>Not otherwise specified</i> )
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i> )
<b>OR</b>	Odpowiedź obiektywna (ang. <i>Objective response</i> )
<b>ORR</b>	Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>pc.</b>	Powierzchnia ciała
<b>PET-CT</b>	Pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. <i>Positron emission tomography computed tomography</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progressive free survival</i> )
<b>PMBCL/PMBL</b>	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>Primary mediastinal b cell lymphoma</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź (ang. <i>Partial response</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> )

<b>PT</b>	Czas protrombinowy (ang. <i>Prothrombin time</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality adjusted life years</i> )
<b>R/R</b>	Nawrotowy/ oporny (ang. <i>Relapsed/refractory</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomised clinical trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SCT</b>	Przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>Stem cell transplantation</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TFL</b>	Transformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (ang. <i>Transformed follicular lymphoma</i> )
<b>TLS</b>	Zespół rozpadu guza (ang. <i>Tumour lysis syndrome</i> )
<b>TLV</b>	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
<b>USD</b>	Dolar amerykański
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>YLLs</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS SKRÓTÓW .....</b>	<b>2</b>
<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>5</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>	<b>7</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	8
1.3 Ocena populacji docelowej .....	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	9
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	11
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>	<b>12</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka .....	14
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>16</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	16
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	16
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	18
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	20
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	25
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	25
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	26
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	26
3.6 Horizon scanning.....	28
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....</b>	<b>29</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	29
4.1.1. Opis metodyki .....	29
4.1.2. Wyniki oszacowań .....	30
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	30
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>31</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	31
5.2 Opis badań .....	31
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	34
5.4 Ocena jakości badań.....	37

5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	37
5.4.2	Opis komparatora .....	37
5.4.3	Opis punktów końcowych .....	37
5.4.4	Ocena innych elementów jakości badania .....	38
5.4.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	38
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	38
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	38
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>38</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	38
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	42
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	46
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>47</b>
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	47
7.1.1.	Założenia .....	47
7.1.2.	Dane wejściowe .....	47
7.1.3.	Wyniki .....	48
7.1.4.	Podsumowanie .....	48
7.2.	Model farmakoekonomiczny .....	48
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	48
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	50
7.5.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	52
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>52</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	52
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ) .....	52
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	52
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	52
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	52
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	53
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>54</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	54
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	54
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	54
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>57</b>
11.1.	Fragmenty EPAR .....	57
11.2.	Strategie wyszukiwania .....	60
11.3.	Diagramy selekcji publikacji .....	61

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Breyanzi<sup>1</sup> (lizokaptagen maraleucel) zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotnym 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.

Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) to produkt leczniczy oparty na zmodyfikowanych genetycznie komórkach autologicznych, do terapii ukierunkowanej na antygen CD19, zawierający oczyszczone limfocyty T: CD8+ i CD4+, które zostały osobno poddane ex vivo transdukcji, niezdolnym do replikacji wektorem lentiwirusowym z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR). Produkt zawiera domenę wiążącą jednołańcuchowy fragment zmienny (scFv) pochodzący z mysiego przeciwciała monoklonalnego specyficznego dla CD19 (mAb; FMC63), część kostymulującej endodomeny 4-1BB oraz domen sygnałowych łańcucha CD3 zeta ( $\zeta$ ), a także nieczynny skrócony receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

Produkt leczniczy Breyanzi zawiera żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR i ma ustalony skład obejmujący składnik z komórkami CD8+ oraz składnik z komórkami CD4+.

- Składnik z komórkami CD8+
  - Każda fiolka zawiera lizokaptagen maraleucel we właściwym dla danej partii stężeniu autologicznych żywych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie w kierunku ekspresji receptora CAR, który skierowany jest przeciwko antygenowi CD19. Produkt leczniczy jest pakowany w jedną lub kilka fiolek zawierających dyspersję  $5,1\text{--}322 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR ( $1,1\text{--}70 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR/ml) zawieszonych w roztworze krioprezerwacyjnym. Każda fiolka zawiera 4,6 ml składnika z komórkami CD8+.
- Składnik z komórkami CD4+
  - Każda fiolka zawiera lizokaptagen maraleucel we właściwym dla danej partii stężeniu autologicznych żywych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie w kierunku ekspresji receptora CAR skierowanego przeciwko antygenowi CD19. Produkt leczniczy jest pakowany w jedną lub kilka fiolek zawierających dyspersję  $5,1\text{--}322 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR ( $1,1\text{--}70 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR/ml) zawieszonych w roztworze krioprezerwacyjnym. Każda fiolka zawiera 4,6 ml produktu składnika z komórkami CD4+.

Leczenie polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednej lub większej liczbie fiolek.

Produkt leczniczy Breyanzi należy podać po upływie od 2 do 7 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.

### Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- Należy podawać dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce  $300 \text{ mg/m}^2\text{pc. /dobę}$  i fludarabiny w dawce  $30 \text{ mg/m}^2\text{pc. /dobę}$ .

### Premedykacja

- W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na infuzję u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą ( $25\text{--}50 \text{ mg}$  dożylnie lub doustnie) lub innym lekiem przeciwhistaminowym H<sub>1</sub> na około 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi.

### Monitorowanie po zakończeniu infuzji

- W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Częstość kontroli po pierwszym tygodniu powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.
- Pacjentów należy poinstruować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.

<sup>1</sup> ChPL Breyanzi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_pl.pdf) [27.09.2022]

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

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma/ primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*, PMBCL), jest chłoniakiem rzadkim, stanowi 2-4% chłoniaków niehodgkinowskich oraz 6-10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u osób dorosłych i ok. 26% niehodgkinowskich chłoniaków u dzieci. Po raz pierwszy został rozpoznany w latach 80. PMBCL zwykle objawia się guzem usytuowanym w śródpiersiu przednim, który ma szybką dynamikę wzrostu i może być przyczyną miejscowych ucisków, w tym duszności, kaszlu, dysfagii oraz niedrożności żyły głównej. Choroba dotyka dwukrotnie częściej kobiety niż mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada na trzecią lub czwartą dekadę życia – mediana wieku 35 lat. Rozszerzenie guza jest miejscowe, zajmuje płuca, ścianę klatki piersiowej, opłucną oraz osierdzie. Z uwagi na widoczność miejscowych efektów, u większości pacjentów w momencie pojawienia się choroby, stwierdza się I lub II jej stadium<sup>2,3</sup>. PMBCL występuje głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Mediana wieku wynosi 35 lat

Rokowanie zależy w dużej mierze od oceny stanu sprawności pacjentów oraz od oceny stopnia zaawansowania choroby. 5 letnie przeżycie całkowite (OS) w PMBCL ocenia się na 79-97%. Wczesna identyfikacja chorych obarczonych wysokim ryzykiem umożliwia skupienie się na nowych terapiach w przypadku wysokiego ryzyka oraz uniknięcie niepotrzebnego intensywnego leczenia w przypadku niskiego ryzyka. Dla PMBCL nie określono specyficznego wskaźnika rokowniczego. Wysiłek osierdziowy lub opłucnowy oraz wysoka punktacja Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (ang. *International Prognostic Index*, IPI) są opisywane jako prognozy kliniczne złego rokowania<sup>4</sup>.

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego. Wytyczne europejskie oraz amerykańskie odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji. Wytyczne ESMO zalecają próbę reindukcji z zastosowaniem chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności na uprzednio zastosowane leki, a kolejno konsolidację HDCT/ASCT (ang. *high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation*) u pacjentów wrażliwych na chemioterapię. Amerykańskie wytyczne natomiast wskazują na zastosowanie aktykaptagenu ciloleucel oraz tisagenlecleucel. Jak dotąd jedyną opcją terapeutyczną (dla analizowanego wskazania) refundowaną na rynku polskim, a rekomendowaną w wytycznych jest produkt leczniczy Yescarta (aktykaptagen ciloleucel).

Agencja nie oceniała tej technologii mającej zastosowanie w omawianym wskazaniu. Jednakże oceniła inne produkty, o podobnym mechanizmie działania, rekomendowane przez wytyczne m.in. tisagenlecleucel, aktykaptagen ciloleucel (negatywna rekomendacja Prezesa Agencji) oraz pembrolizumab (pozytywna opinia Prezesa Agencji dot. zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w szerszym niż analizowane wskazaniu, w ramach katalogu chemoterapii refundowany jest szereg leków, w tym m.in.: cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab, czy chlorowodorek bendamustyny. Pacjenci z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B w ramach programu lekowego B93. Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B- komórkowe (ICD-10: C83, C85) mają dostęp do technologii alternatywnej – aktykaptagenu cyloleucel. W ramach tego programu pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B albo chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL) albo stransformowanym w DLBCL chłoniakiem grudkowym (ang. *transformed follicular lymphoma*, TFL) mają dostęp do tisagenlecleucel, substancji czynnej która rekomendowana jest przez wytyczne amerykańskie do stosowania u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia.

<sup>2</sup> Johnson P.W.M., Davies A.J.et al.: *Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma*, Hematology – AM. Soc. Hematol. Educ. Program, 2008; 349-358.

<sup>3</sup> Sulik M., Poniatowska-Broniek G., *Wybrane chłoniaki śródpiersia. II Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasiczy) z dużych komórek B (PMBL)*, Pol Ann. Med., 2008; 15(1); 43-50.

<sup>4</sup> Islam A., Mosabbir A.A., *Primary Mediastinal B Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment Approach*, Haematology Journal of Bangladesh; 2021; 5(1);27-36.



Analizując dostępne opcje terapeutyczne z intencją wyleczenia należy wskazać, iż pacjenci w analizowanym wskazaniu mają dostęp do technologii alternatywnej w ramach programu lekowego. Pozostałe technologie wskazywane przez wytyczne nie są refundowane w ramach NFZ.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Dane źródłowe pochodziły z bazy Global Cancer Observatory oraz z polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów.

Przeprowadzone oszacowanie liczby populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia produktem leczniczym Breyanzi, po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby ok. 80 (min. 20, max 150) osób rocznie. Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, oraz jakość danych źródłowych wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań

Należy wziąć pod uwagę, iż produkt leczniczy Breyanzi jest terapią genową CAR-T, stąd może być podawany chorym wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony personel. Decyzją Ministra Zdrowia od 1 września 2021 r. terapia genowa CAR-T jest refundowana w Polsce. Finansowanie obejmuje wskazanie nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B u dzieci i dorosłych do 25 roku życia. Obecnie w Polsce działają 4 certyfikowane ośrodki, w których może być podawana chorym terapia genowa CAR-T<sup>5</sup>.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Breyanzi (TRANSCEND-NHL-001) było otwartym, jednoramiennym, ciągłym, wielokohortowym, wieloośrodkowym nierandomizowanym badaniem fazy 1. Projekt badania obejmował pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B (ang. *relapsed/refractory Non-Hodgkin's lymphoma*, rNHL). Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną (LD), fludarabinę w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podawany był lek Breyanzi. Mediana dawki produktu leczniczego wyniosła 87x10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Produkt leczniczy podano 229 pacjentom, w rezultacie liczba pacjentów kwalifikujących się do badania wynosiła 216 (populacja oceny skuteczności). Subpopulacja w omawianym wskazaniu, tj. do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, wynosiła 15 osób.

Skuteczność produktu była oceniana na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym odsetka odpowiedzi całkowitych (ang. *complete response*, CR) oraz czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej.

Dostępne dane (w przypadku subpopulacji PMBCL) są niekompletne ze względu na niepewności, wynikające z ograniczonej wielkości próby. Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że podlega on dodatkowemu monitorowaniu, z uwagi na ograniczenie danych na temat jego długoterminowego stosowania.

Jakość badania TRANSCEND-NHL-001 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Do głównych ograniczeń wyodrębnionych z badania rejestracyjnego należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz krótki okres obserwacji i niska liczebność badanych w badaniu.

Przedstawiona analiza nie pozwala w sposób pełny ocenić skuteczność leczenia z zastosowaniem substancji czynnej lizokaptagen maraleucel u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Z uwagi na dostępności alternatywnych terapii dla analizowanej populacji, do wiarygodnego wnioskowania niezbędny jest projekt badania dwuramiennego RCT porównujący terapię CAR-T. Brak porównania z grupą kontrolną wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania.

### 1.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu TRANSCEND-NHL-001 nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

<sup>5</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/jedna-z-najnowszych-i-najdrozszych-terapii-od-1-wrzesnia-jest-refundowana-w-polsce> [dostęp: 8.11.2022]

## Skuteczność

### a. Wpływ na przeżycie

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu. W badanej subpopulacji (n=14), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

OS: NR (95%CI:12,1 ; NR)

Prawdopodobieństwo przeżycia po 6 miesiącu wynosi 85,7% [95%CI: 53,9-96,2], a po 18 miesiącach - 75% (95%CI: 39,4-91,5).

### b. Wpływ na jakość życia

Badanie zostało przeprowadzone w szerszej populacji i jednoznacznie nie odnosiło się do subpopulacji PMBCL.

### c. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badanej subpopulacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji.

PFS: NR (95%CI: 5,3 ; NR)

### d. Odpowiedź na leczenie

W omawianym wskazaniu, w subpopulacji oceny skuteczności wynik ORR wyniósł 79% (95%CI: 49,2 ; 95,3) (11/14 przypadków), z kolei CR wyniósł 50% (95%CI: 23,0 ; 77,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w badanej subpopulacji. DOR: NR (95%CI: 4,4 ; NR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich subpopulacji w przypadku odpowiedzi całkowitej wynosiła 26,1 miesiąca.

Brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji powodują, iż wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia się do danych historycznych. Należy jednak mieć na uwadze, iż te metody również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o wysokiej jakości równorzędnych z randomizowanym badaniem kontrolnym.

## Bezpieczeństwo

Większość pacjentów doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu terapii produktem leczniczym Breyanzi. Najczęstszym (27%), a zarazem najcięższym zdarzeniem był zespół uwalniania cytokin.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

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

Zestawiono koszty ocenianej interwencji (Breyanzi) oraz komparatora.

Jako komparator z dostępnych opcji terapeutycznych w Polsce wyłoniono aksykabtagen cyloleucelu (Yescarta), refundowany w ramach programu lekowego B.12 . *LECZENIE CHOROŻYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85, oraz tisagenlecleucel (Kymriah).*

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. Każdy z wymienionych leków wymaga zastosowania leukaferazy, chemioterapii pomostowej oraz premedykacji zatem założono, że koszty te będą podobne (ok. 900 PLN).

Tabela 1. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt pojedynczej infuzji [PLN]	2 046 893	1 407 665,12 (Yescarta)	638 227,88
	2 046 893	1 373 760,00 (Kymriah)*	673 133,00

\*nierefundowany w przedmiotowym wskazaniu

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ok. 2 mln PLN. Cena potencjalnego komparatora (Yescarta) wynosi ponad 1 mln PLN i jest niższa o ponad 600 tys. od Breyanzi.

Przy tak wysokiej cenie leku, aby terapia ocenianą technologią była opłacalna, należałoby się spodziewać efektu zdrowotnego na poziomie co najmniej 23 QALYs. Ze względu na brak badań RCT oraz równorzędne traktowanie terapii CAR-T przez wytyczne kliniczne można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pozostałymi preparatami CAR-T. Zatem w ocenie Agencji cena leku Breyanzi powinna być zbliżona do lub niższa od dostępnych komparatorów.

W zależności od średniej wielkości populacji tj. 80 pacjentów (min. 20, max 150), roczne koszty wahają się od ok. 41 mln PLN do 307 mln PLN (średnio 174 mln PLN).

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (NICE, CADTH, TLV, G-BA), z czego tylko kanadyjska była warunkowo pozytywna. W Niemczech ocena jest w trakcie procedowania natomiast oceny w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz w Szwecji zostały tymczasowo zawieszono. Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Breyanzi nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej

Nie odnaleziono analizy ekonomicznej dla analizowanej populacji PMBCL. W celach poglądowych przedstawiono analizę ekonomiczną CADTH, dotyczącą populacji R/R LBCL, gdzie w oszacowaniach wskaźnik ICUR przedstawiony przez wnioskodawcę wynosił 127 679 CAD/QUALY ( $\approx$ 412 671 PLN/QUALY) dla efektu zdrowotnego 3,32 QALYs.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Przedstawione w analizie dane obarczone są wysoką niepewnością w zakresie wnioskowania:

- Badanie I fazy,
- brak grupy kontrolnej - dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (14);
- nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego;
- krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem;
- badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, jednoramiennym, wielokohortowym.

Aby potwierdzić istniejące różnice pomiędzy terapiami CAR-T należałoby przeprowadzić badanie RCT porównujące owe technologie.

## 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Breyanzi, dyspersja do infuzji, 1,1–70 × 10 <sup>6</sup> komórek/ml / 1,1–70 × 10 <sup>6</sup> komórek/ml, Opakowanie zawiera: 1–4 fiolek składnika z komórkami CD8+ i 1–4 fiolek składnika z komórkami CD4+. Zawartość: 4,6 ml dyspersji komórek/fiolkę.
<b>Substancja czynna</b>	lizokaptagen maraleuceł (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR [chimeryczny receptor antygenowy])
<b>Oceniane wskazanie</b>	Do leczenia 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. ICD-10: <b>C85.20</b> – Chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (grasicy), umiejscowienie nieokreślone <sup>6</sup>
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	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.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	- do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego ICD-10: C83.3 – Chłoniak rozlany z dużych komórek B <sup>7</sup> - do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B FL3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego ICD-10: C82.40 - Chłoniak grudkowy stopnia 3B <sup>8</sup>
<b>Dawkowanie</b>	Produkt leczniczy Breyanzi jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Dawka docelowa wynosi 100 × 10 <sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR (obejmuje dwa składniki: składnik z komórkami CD4+ i składnik z komórkami CD8+ w docelowym stosunku 1:1) w zakresie 44-120 × 10 <sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR.
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania</b>	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 jednocłańcuchowego 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. 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.
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: <b>L01</b>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie

<sup>6</sup> ICD-10 Codes <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C85-/C85.20> [dostęp: 28.09.2022].

<sup>7</sup> ICD-10 Codes <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C83-/C83.3> [dostęp: 28.09.2022].

<sup>8</sup> ICD-10 Codes <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C82-/C82.40> [dostęp: 28.09.2022].

<p><b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i>, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</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"> <li>- 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;</li> <li>- ukończenie programu szkoleniowego przez pracowników służby zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjenta.</li> </ul> <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><b>Data dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>04.04.2022, EU/1/22/1631/001</p>
<p><b>Podmiot odpowiedzialny</b></p>	<p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  Plaza 254  Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>

Źródło: EPAR Breyanzi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf)  
ChPL Breyanzi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_pl.pdf)

## 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;
  - chlorek sodu;
  - glukonian sodu;
  - trójwodny octan sodu;
  - chlorek potasu;
  - chlorek magnezu;
  - ludzką albuminę;
  - N-acetylo-DL-tryptofan
  - kwas kaprylowy;
  - wodę do wstrzykiwań.
- czynne, niekontrolowane zakażenia lub choroby zapalne;
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD)
- szczepienia z zastosowaniem szczepionek zawierających żywe wirusy przeprowadzone w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, w trakcie leczenia produktem leczniczym Breyanzi i do czasu przywrócenia czynności układu odpornościowego po zakończeniu leczenia.

Należy uwzględnić 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<sup>9</sup>. 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 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

### 2.2.1.1 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 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 zapalne; czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GVHD));
- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny (nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – z klirensiem kreatyniny  $\leq 30$  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) 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);

<sup>9</sup>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 parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen).

### 2.2.1.2 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 ( $SaO_2$ ) 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)), 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 przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T (co 3 miesiące).

### 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

ICD-10: C85.20 Chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (grasicy), umiejscowienie nieokreślone

ICD-11: 2A81.0 Primary mediastinal large B-cell lymphoma

ORPHA: brak kodu

##### 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. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: chłoniak nieziarniczny/ chłoniaki nie-Hodgkina (ang. *Non-Hodgkin lymphoma*, ICD-10: 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 nieziarniczny (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 wynosiło:

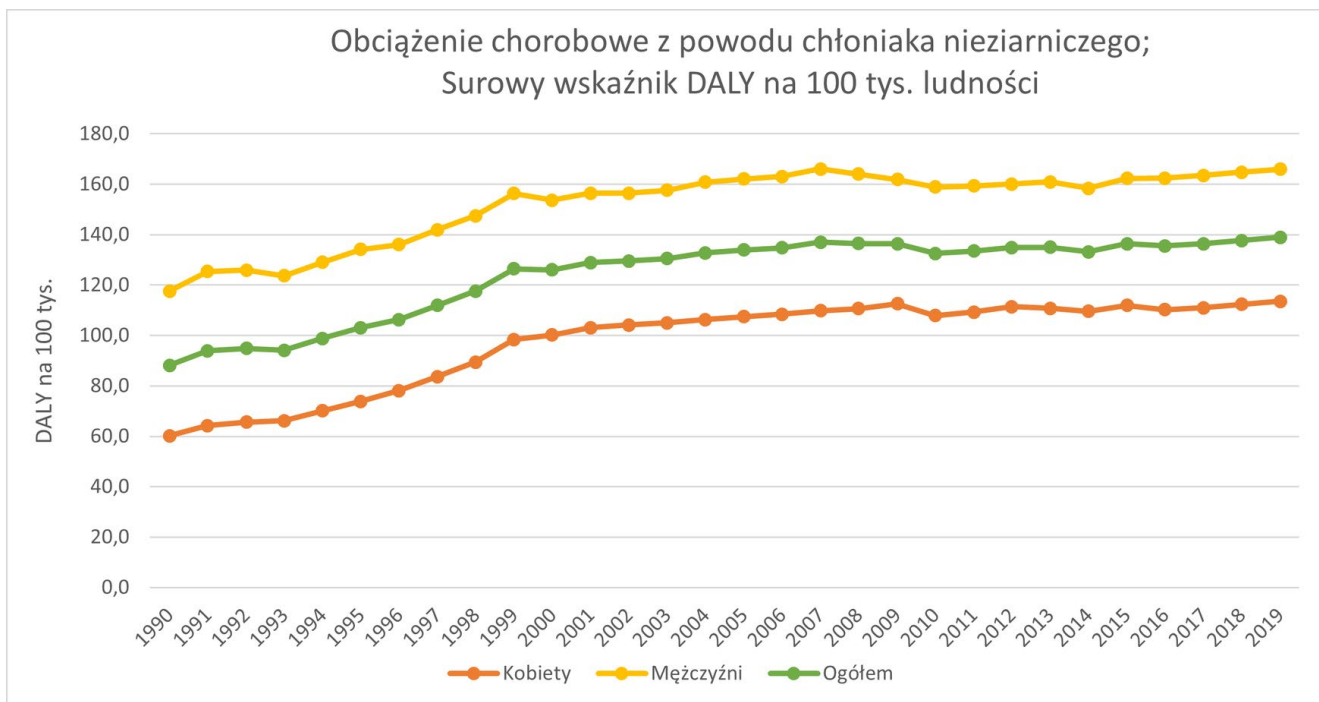
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*,), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI):
  - Ogółem: 138,90 (117,45; 163,31);
  - Kobiety: 113,52 (90,50; 140,18);
  - Mężczyźni: 165,93 (133,44; 208,00);

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).

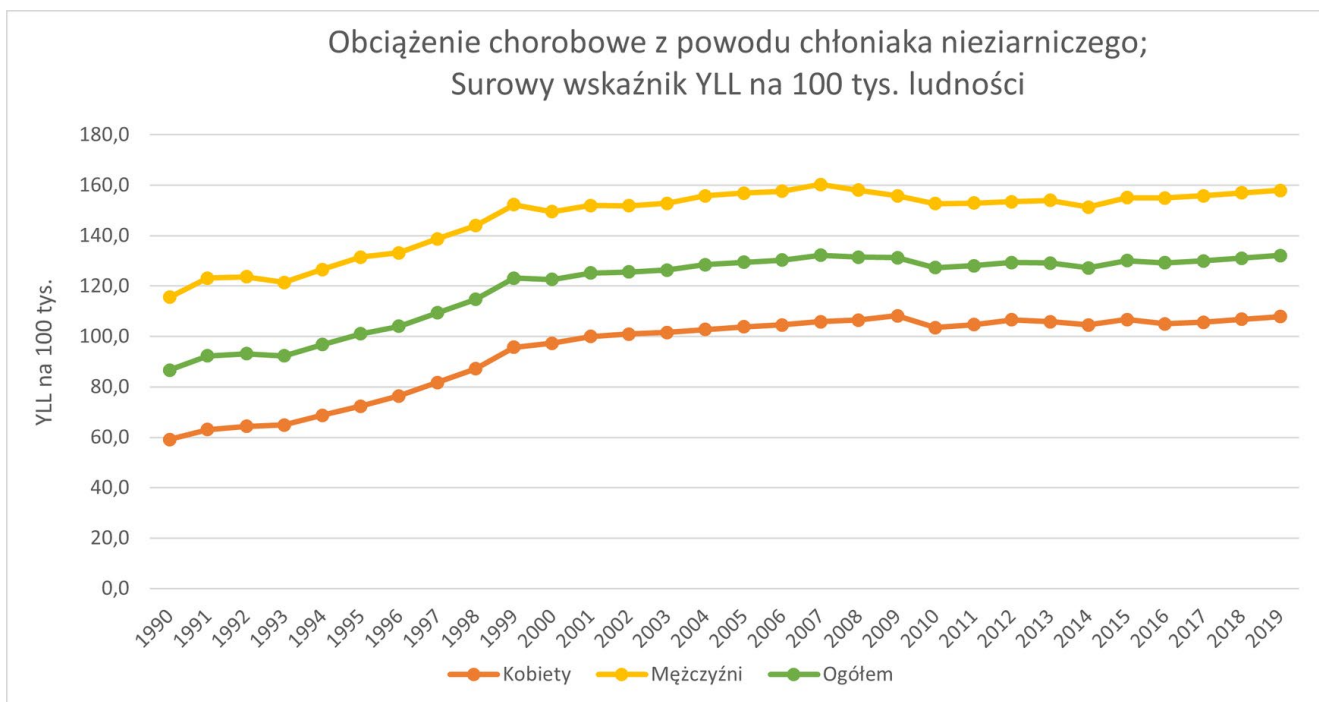
Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.





**Rys 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019**

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



**Rys 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019**

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

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji (IHME) raportem dot. globalnego obciążenia chorobami w 2019 r. wagi niesprawności dla chłoniaka niezziarniczego zostały oszacowane w zależności od fazy choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego chłoniaka niezziarniczego, przez 0,049 w kontrolowanej fazie choroby, do 0,54 w terminalnej fazie choroby. Średnie wagi niepełnosprawności w poszczególnych fazach,

wraz z ich przedziałami ufności, przedstawiono w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że poniższe wartości są wyznaczone dla wszystkich chłoniaków nieziarniczych.

**Tabela 3. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
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 stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <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 chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9).**

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
YLL	21 380,01 (26 578,45; 16 888,59)	29 387,02 (37 366,77; 23 585,92)	50 767,03 (59 977,32; 42 631,98)
DALY	22 507,28 (27 792,53; 17 943,27)	30 878,09 (38 706,38; 24 832,17)	53 385,37 (62 765,72; 45 140,17)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <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 pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B. Baza GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej tj. chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9).

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne<sup>10</sup>

ICD-10. C85.20 Chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (grasicy), umiejscowienie nieokreślone

ICD-11: 2A81.0 Primary mediastinal large B-cell lymphoma

ORPHA: brak kodu

#### Definicja

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma/ primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*, PMBL/ PMBCL) jest rzadkim agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) z limfocytów B wywodzących się z grasicy. Obowiązującą klasyfikacją NHL jest podział zaproponowany przez WHO. Według klasyfikacji WHO, PMBL jest zaliczany do chłoniaków z dużych i średnich komórek B (DLBCL - i jego warianty) zaliczanych obok chłoniaków z małych komórek B do grupy nowotworów z dojrzałych komórek B (ang. *mature B-cell neoplasms*, MLL).

#### Epidemiologia

Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). Najczęstsze typy NHL to chłoniak rozlany z dużych komórek B (30-35%) i chłoniaki grudkowe (10-20%).

PMBCL jest chłoniakiem rzadkim, stanowi 2–4% chłoniaków nieziarniczych i 6–10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u dorosłych. Występuje głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Mediana wieku wynosi 35 lat.

<sup>10</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych*, Nr: OT.422.53.2020, 10.06.2020

## Etiologia i patogenez

Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna.

## Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominuje dynamicznie rosnący guz śródpiersia. Mimo znacznej dynamiki wzrostu guza, w chwili rozpoznania zwykle nie stwierdza się ognisk choroby poza klatką piersiową. Objawy zależą od wielkości guza, tj. duży guz (> 10cm) powoduje zespół żyły głównej. Znaczna liczba pacjentów skarży się na duszności, kaszel oraz ból w klatce piersiowej. Objawy systemowe, takie jak gorączka o niewyjaśnionej przyczynie czy spadek masy ciała powyżej 10%, występują u < 20% przypadków. Podwyższenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) występuje u znacznej liczby (70–80%) chorych. Większość pacjentów (ok. 80%), ma I lub II stadium zaawansowania choroby według Ann Arbor w momencie rozpoznania. W przypadkach nawrotu lub progresji choroby, co zazwyczaj następuje w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji, a bardzo rzadko po dwóch latach od zakończenia leczenia, występuje zajęcie narządów odległych: nerek, nadnerczy, wątroby, jajników i OUN. W szpiku rozrost jest bardzo rzadki – w ok. 2% przypadków.

## Rokowanie

Prawdopodobieństwo nawrotu po udanej wstępnej terapii PMBCL, wydaje się niższe niż w przypadku innych DLBCL. Pacjenci, u których odpowiedź trwa dłużej niż 18 miesięcy, prawdopodobnie zostaną wyleczeni. Rokowanie u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie PMBCL jest złe, szczególnie u tych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych zastosowanym w ramach drugiej linii lub mają nawrót choroby. Zły stan ogólny, wysięk w osierdziu, guz w śródpiersiu o wymiarach 10 cm lub więcej i wysoki poziom LDH w chwili rozpoznania, są uważane jako cechy gorszego rokowania.

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej Breyanzi oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Breyanzi	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<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 substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Cryostor CS10, chlorek sodu, glukonian sodu, trójwodny octan sodu, chlorek potasu, chlorek magnezu, ludzka albumina, N-acetylo-DL-tryptofan, kwas kaprylowy). Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- wiek <math>\geq 18</math> lat</li><li>- nawrotowy lub oporny B-komórkowy chłoniak niezmierny o następujących histologiach:<ul style="list-style-type: none"><li>- DLBCL, DLBCL transformowany z chłoniaka pęcherzykowego, przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), chłoniak z małych limfocytów (SLL), chłoniak strefy brzeżnej (MZL), chłoniak o wysokim stopniu zaawansowania (HGL) z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 oraz histologią DLBCL, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) oraz chłoniak grudkowy stopnia 3B (FL3B)</li></ul></li><li>- wcześniejsze leczenie antracykliną i rytuksymabem (lub innym lekiem ukierunkowanym na CD20)</li><li>- histologiczne potwierdzenie rozpoznania odpornej lub nawrotowej choroby po co najmniej 2 liniach leczenia lub po autologicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)</li><li>- choroba PET (wynik pozytywny wg klasyfikacji z Lugano)</li><li>- status sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 (status ECOG=2, również był dopuszczalny do zmiany protokołu nr 5)</li><li>- właściwa czynność narządów, zdefiniowana jako: czynność szpiku kostnego odpowiednia do otrzymania LDC; kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5x</math> górna granica normy dostosowana do wieku lub obliczony klirens kreatyniny (Cockcroft i Gault) <math>&gt;30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, aminotransferaza alaninowa (ALT) <math>\leq 5 \times</math> ULN i bilirubina całkowita <math>&lt;2,0</math> mg/dl (lub <math>&lt;3,0</math> mg/dl w przypadku osób z zespołem Gilberta lub limfatycznym naciekiem wątroby); właściwa czynność płuc zdefiniowana jako duszność w stopniu <math>\leq 1</math> wg NCI CTCAE i wysycenie tlenem (SaO<sub>2</sub>) <math>\geq 92\%</math> na powietrzu w pomieszczeniu; właściwa czynność serca, zdefiniowana jako frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <math>\geq 40\%</math>, oceniona na podstawie badania echokardiograficznego lub skanu wielobramkowego MUGA (ang. <i>multi-gated acquisition</i>) przeprowadzonego w ciągu 1 miesiąca od ustalenia kwalifikacji do badania.</li><li>- potwierdzony w wyniku biopsji chłoniak CD19-dodatni (w przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ukierunkowaną na CD19)</li></ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyłącznie przez nowotwór złośliwy</li><li>- przeprowadzone leczenie alemtuzumabem w ciągu 6 miesięcy od leukafezy lub leczenie fludarabiną lub kładrybiną w ciągu 3 miesięcy od leukafezy</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w czasie badania przesiewowego</li> <li>- uczestnicy z niekontrolowaną ogólnoustrojową infekcją grzybiczą, bakteryjną, wirusową lub inną, pomimo odpowiedniej antybiotykoterapii lub innego leczenia w czasie leukaferazy lub terapii JCAR017</li> <li>- obecność ostrej lub przewlekłej choroby – przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)</li> <li>- wystąpienie któregokolwiek z następujących schorzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 6 miesięcy: niewydolność serca klasy III lub IV zgodnie z definicją New York Heart Association (NYHA), angioplastyka serca lub stentowanie, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna lub inne klinicznie istotne choroby serca</li> <li>- wywiad lub obecność klinicznie istotnej patologii OUN, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie uszkodzenia mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy lub psychoza</li> <li>- otrzymanie dawki kortykosteroidów (prednizon lub ekwiwalent &gt;20 mg/dobę) w ciągu 7 dni od leukaferazy lub 72h przed wdrożeniem terapii JCAR017</li> <li>- infuzja limfocytów dawcy w ciągu 6 tygodni od podania leku, napromienianie w ciągu 6 tygodni od leukaferazy. Allogeniczny przeszczep krwiotwórczy komórek macierzystych (allo-HSCT) w ciągu 90 dni od leukaferazy</li> <li>- wcześniejsza terapia komórkami CAR-T lub inna genetycznie modyfikowana terapia komórkami T, za wyjątkiem wcześniejszej terapii JCAR017</li> </ul>
--	--

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Breyanzi s.5,24,25 oraz EPAR Breyanzi s. 63-65

#### Podsumowanie:

Zarówno kryteria włączenia do badań rejestracyjnych jak i populacja określona w ChPL są szersze niż populacja oceniana w niniejszym raporcie. Poza wskazaniem w pierwotnym chłoniaku śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) analizowane dokumenty wskazują również na możliwość stosowania ocenianego leku w przypadku chłoniaków DLBCL oraz FL3B.

Należy także zauważyć, że badanie TRANSCEND-NHL jest badaniem I fazy. 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>;
  - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl>;
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org>;
- amerykańskie:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.09.2022 r., zaktualizowano 20.01.2023 r. Odnaleziono 3 dokumenty. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2016 opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</b>  <b>PTOK 2020</b>  <b>Polska</b>            Źródło:  <a href="http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf">http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf</a></p>	<p>Oporny lub nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W przypadku podejrzenia nawrotu choroby zaleca się wykonanie biopsji wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby (IA)</li> <li>- U chorych kwalifikowanych do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA)</li> <li>- pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto- HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB)</li> <li>- przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB)</li> <li>- w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET (+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB)</li> </ul>

	<p>- nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto- HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC)</p> <p>- niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB)</p> <p>Dodatkowo: U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu vedotin (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych CR u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być pksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</i></p> <p><i>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</i></p> <p><i>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i></p> <p><i>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>C – Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p><b>European Society for medical Oncology</b> <b>ESMO 2016</b> <b>Europa</b> Źródło: <a href="https://www.annalsofmedicaloncology.org/article/S0923-7534(19)31640-0/fulltext">https://www.annalsofmedicaloncology.org/article/S0923-7534(19)31640-0/fulltext</a></p>	<p>Oporny lub nawrotowy pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B</p> <p>- Próba reindukcji z zastosowaniem chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności na uprzednio zastosowane leki, a kolejno konsolidacja HDCT/ASCT (ang. <i>high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation</i>) u pacjentów wrażliwych na chemioterapię (IIA)</p> <p>- Zaleca się włączenie do programu leczenia ratunkowego radioterapii o ile nie uwzględniono jej w terapii początkowej</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</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><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network</b> <b>NCCN 2022</b> <b>USA</b> Źródło: <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a></p>	<p>Oporny lub nawrotowy pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B</p> <p>- Zastosowanie pembrolizumabu (2A) (rekomendacja na podstawie badania KEYNOTE-013 (publikacja Armand 2019)</p> <p>- Zastosowanie nivolumabu +/- Brentuksymab vedotin (2B) (publikacja Zinzani 2019)</p> <p>- Strategia postępowania taka sama jak w przypadku rDLBCL</p> <p>Strategia dla rDBCL</p> <p>- <b>Terapia CAR-T</b> (zastosowanie aksykabtagen cyloleucel, <b>lizokaptagen maraleucel</b> lub tisagenlecleucel (o ile nie podano wcześniej)</p> <p>- Udział w badaniu klinicznym</p> <p>- Alternatywna immunoterapia drugiej linii</p> <p>- Paliatywna radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór (ang. <i>Involved site radiation therapy, ISRT</i>)</p> <p><u>Kategoria dowodów:</u></p> <p><i>1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</i></p> <p><i>2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</i></p> <p><i>2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</i></p> <p><i>3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</i></p>

### Podsumowanie:

Odnalezione polskie i europejskie wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B rekomendują leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a następnie przeprowadzenie auto-HSCT.

Wytyczne NCCN rekomendują zastosowanie pembrolizumabu, zastosowanie schematu opartego na skojarzeniu niwolumabu i brentuksymabu vedotin, a także strategię taką samą jak w przypadku rrDLBCL. Strategia ta obejmuje terapię CAR T (aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel lub lizokaptagen maraleucel), udział w badaniach klinicznych oraz paliatywną radioterapię miejsc zajętych przez nowotwór (ang. *involved site radiotherapy*, ISRT).

Autorzy wytycznych nie wskazali wyraźnej przewagi żadnej z wymienionych terapii CAR-T i traktują je równorzędnie.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 7. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania w latach 2019-2021

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Keytruda (pembrolizumab)				
115/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku	pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/115/ORP/U_24_176_200615_o_140_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/115/ORP/U_24_176_200615_o_140_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 100 mg, we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD10: C85.7)
	Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/115/REK/rdtl_64_2020_Keytruda_C85.7.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/115/REK/rdtl_64_2020_Keytruda_C85.7.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
230/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 roku	nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/230/ORP/u_42_4_30_191021_o_333_keytruda_pembrolizumab_chloniak_rdtl_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/230/ORP/u_42_4_30_191021_o_333_keytruda_pembrolizumab_chloniak_rdtl_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml (4ml), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9)
	Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/230/REK/rdtl_90_2019_keytruda_chloniak_mkp_zaczerniona.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/230/REK/rdtl_90_2019_keytruda_chloniak_mkp_zaczerniona.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Kymriah (tisagenlecleucel)				
303/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10:C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_1_0_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_1_0_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10:C85.7). Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel)

				byłaby udowodniona skuteczność interwencji. Brak jest jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. Koszt terapii jest skrajnie wysoki, a jego składowe są nieprzejrzyste. Wytyczne nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.
	Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf</a>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań.[...] Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznym II fazy o akronimie JULIET.[...] W ramach przedstawionego zlecenia nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny.
237/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku	ocena produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_3_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_3_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 <sup>6</sup> – 6 x 10 <sup>8</sup> komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.
	Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	ocena leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, kryteria zgodne z oceną technologii medycznych, czyli wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego, efektywność kosztową oraz prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także znaczenie problemu zdrowotnego i niepewność oszacowań, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)				
333/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku	ocena leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/SRP/08032021_s_27_Yescarta.pdf</a>	Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel), dyspersja do infuzji, 0,4 – 2 x 10 <sup>8</sup> komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487, w ramach programu lekowego „Leczenie



		chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)		aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
	Rekomendacja nr 27/2021 z dnia 12 marca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	ocena leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie akcykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/REK/27_2021_Yescarta.pdf</a>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie akcykabtagenem 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.

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 4.10.2022].

#### Podsumowanie:

Produkt leczniczy Breyanzi nie był dotychczas oceniany w AOTMiT, żadna z analizowanych ocen nie dotyczyła terapii nawrotowego/ opornego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

W 2019 i 2020 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu zgodnym z ocenianym, w ramach programu lekowego, jednak lek ten nie został rekomendowany przez Prezesa AOTMiT ze względu na brak udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekiem Kymriah, jak również ze względu na jego wysoką cenę.

W latach 2019-2020 w Agencji, we wskazaniu „pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)” oceniany był lek Keytruda (pembrolizumab). Prezes AOTMiT zaopiniował pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków.

Ostatnią substancją rekomendowaną przez wytyczne, a ocenianą przez Agencję był lek Yescarta (akcykabtagen ciloleucel). Zgodnie z odnalezionymi dokumentami, Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie axicabtagene ciloleucelu w ramach wnioskowanego programu lekowego, jednak Prezes AOTMiT nie rekomendował objęcia go refundacją. Jako uzasadnienie podano szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Yescarta względem aktualnie stosowanego leczenia. Pomimo to Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne i finansowe.

### **3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce**

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR oraz odnalezionych wytycznych klinicznych.

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 – Terapia CAR-T: aksykabtagen ciloleucel oraz tisagenlecleucel
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych - chemioterapia niewykazująca krzyżowej oporności na uprzednio zastosowane leki, a kolejno konsolidacja HDCT/ASCT; pembrolizumab, nivolumab +/- brentuksymab vedotin; aksykabtagen cyloleucel, lizokaptagen maraleucel lub tisagenlecleucel.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>11</sup> z dnia 21 grudnia 2022 we wskazaniu: pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: aksykabtagen cyloleucel, piksantron (B.12. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe [ICD-10: C82, C83, C85]);
- w ramach chemioterapii: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oxaliplatyna, pegaspazaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor.

Pembrolizumab oraz aksykabtagen ciloleucelu są wskazywane jako opcje leczenia dla dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B wyłącznie w wytycznych NCCN. Obecnie pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach programów lekowych: B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34); B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi; B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43). Aksykabtagen ciloleucelu natomiast refundowany jest w ramach programu lekowego – B.12 Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe [ICD-10: C82, C83, C85], stąd substancja ta mogłaby stanowić komparator dla omawianego produktu leczniczego Breyanzi.

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

W przypadku braku dostępności opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

#### PODSUMOWANIE:

W ocenianym wskazaniu rekomendacje NCCN pokrywają się z informacjami w EPAR dla produktu leczniczego Breyanzi wskazując aksykabtagen ciloleucel oraz tisagenlecleucel jako możliwe do zastosowania.

Jak dotąd jedyną opcją terapeutyczną refundowaną na rynku polskim i rekomendowaną w wytycznych jest aksykabtagen ciloleucel (Yescarta).

Najbardziej adekwatnymi opcjami alternatywnymi dla produktu leczniczego Breyanzi są Yescarta i Kymriah (terapię CAR-T). Oba wskazane leki są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego.

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. *Primary mediastinal large B-cell lymphoma/ primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*, PMBL/PMBCL) jest rzadkim, agresywnym chłoniakiem pochodzących z komórek B grasicy. Stanowi on od 2% do 4% chłoniaków niezziarnicznych (NHL) i 6-10% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (ang. *Diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Występuje głównie u młodych dorosłych, z medianą wieku 35 lat w momencie rozpoznania. Choroba rozwija się w postaci guza w przedniogórnym śródpiersiu. Pomimo znacznej dynamiki rozwoju guza nie stwierdza się ognisk chorobowych poza klatką piersiową. Duża liczba pacjentów skarży się na: kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność, obrzęk szyi, ramion lub twarzy, zawroty głowy, a także ból głowy. Większość pacjentów, ok 80% ma I lub II stadium zaawansowania choroby według Ann Arbor w momencie rozpoznania choroby. Komórki nowotworowe mogą przypominać komórki ośrodków rozmnażania, głównie centroblasty i średniej wielkości centrocyty. Czasem komórki mogą przypominać komórki Reed-Sternberga<sup>12</sup>.

Przyczyny PMBL nie są znane.

<sup>11</sup> 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2023-r> [dostęp: 23.01.2023]

<sup>12</sup> Sulik M., Poniatowska-Broniek G., *Wybrane chłoniaki śródpiersia. II Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasiczy) z dużych komórek B (PMBL)*, Pol Ann. Med., 2008; 15(1); 43-50.

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

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 138,90 (95%CI: 163,31; 117,45) [procent: 0,42 (95%CI: 0,47; 0,37)];
  - Kobiety: 113,52 (95%CI: 140,18; 90,50) [procent: 0,39 (95%CI: 0,46; 0,33)];
  - Mężczyźni: 165,93 (95%CI: 208,00; 133,44) [procent: 0,45 (95%CI: 0,50; 0,39)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 132,09 (95%CI: 156,05; 110,92) [procent: 0,66 (95%CI: 0,69; 0,62)];
  - Kobiety: 107,84 (95%CI: 134,06; 85,18) [procent: 0,70 (95%CI: 0,74; 0,65)];
  - Mężczyźni: 157,92 (95%CI: 200,80; 126,75) [procent: 0,63 (95%CI: 0,67; 0,59)];

#### Wytyczne praktyki klinicznej

Analizowane wskazanie obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego. Rekomendacje polskie i europejskie wskazują na leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków. Wytyczne NCCN rekomendują kilka strategii, jedną z nich jest podanie pacjentom pembrolizumabu, kolejną niwolumabu oraz brentuksymabu vedotin, także strategię taką samą jak w przypadku rDLBCL, która obejmuje terapię CAR T (aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel lub lizokaptagen maraleucel), udział w badaniach klinicznych oraz paliatywną radioterapię miejsc zajętych przez nowotwór (ang. *involved site radiotherapy*, ISRT).

Należy dodać, że autorzy nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie.

#### Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. w ramach chemioterapii w szerszym niż oceniane wskazanie (w ramach kodu ICD 10: C85.7) stosowane są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oxaliplatyna, pegaspasara, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor.

W ramach programu lekowego (B.12. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe [ICD-10: C82, C83]), dla omawianej populacji refundowany jest aksykabtagen cyloleucel oraz piksantron.

Zgodnie z EPAR leczenie polega na zastosowaniu terapii CAR-T, czyli podaniu substancji - aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel.

Podsumowując, pacjenci chorzy na PMBCL, u których stwierdza się progresję lub brak odpowiedzi po 2 liniach leczenia, mają złe rokowania. W takim przypadku pacjenci powinni zostać zakwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. Aksykabtagen ciloleucel jest substancją rekomendowaną przez wytyczne (NCCN) oraz EPAR, ponadto dla omawianego wskazania jest refundowana w Polsce, w związku z czym mogłaby stanowić komparator dla omawianego produktu leczniczego Breyanzi.

#### Szacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym dla leku Breyanzi (badanie jednoramienne), zdecydowano się na porównanie z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chłoniaka PMBCL - axi-cel, dostępnym w programie lekowym B.12. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe [ICD-10: C82, C83]. Informacje dotyczące skuteczności tego schematu pozyskano z publikacji Crombie i współpr.<sup>13</sup>. (2021). 2-letnie OS po terapii z wykorzystaniem potencjalnego komparatora wynosi 78%, co może przekładać się na większą liczbę zyskanych lat życia. Aby potwierdzić istniejące różnice pomiędzy terapiami należałoby przeprowadzić badanie RCT porównujące obie technologie.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 44,27. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 38,58, w przypadku przyjętego

<sup>13</sup> Crombie JL, Nastoupil LJ, Redd R, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(18):3563-3567.

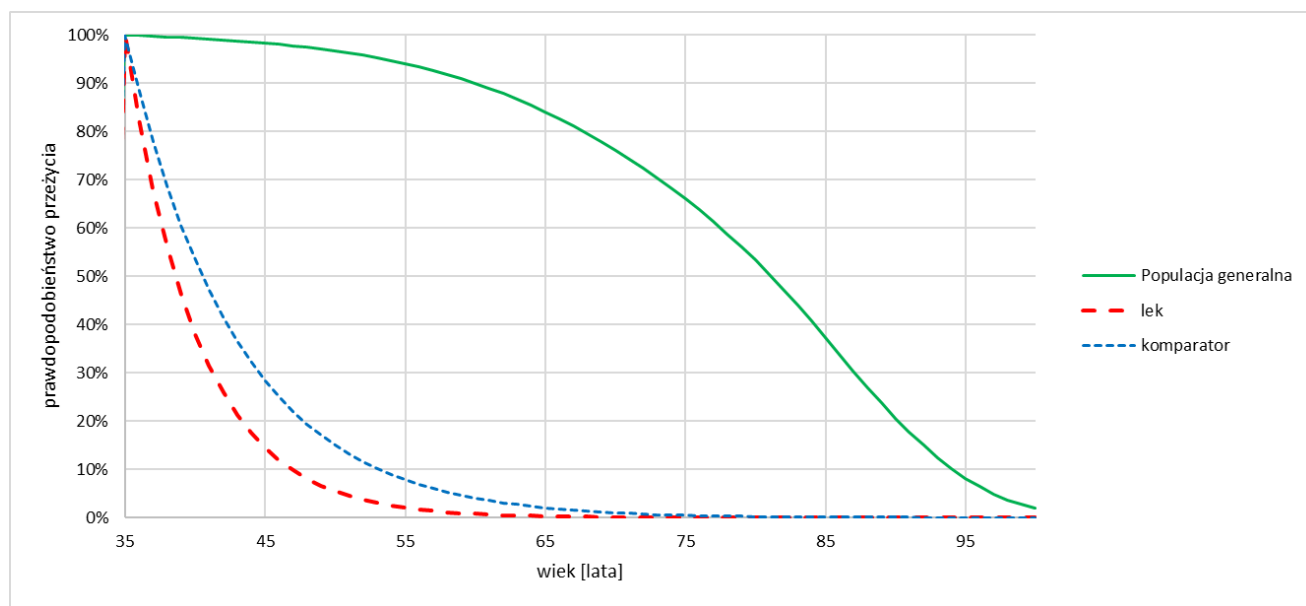
komparatora 35,90. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby o 2,69 lat mniej niż w przypadku zastosowania komparatora.

**Tabela 8. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	44,27	5,68	8,37
Utracone lata życia związane z chorobą		38,58	35,90
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		-2,69%	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		-6%	ND

\*nd – nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



**Rysunek 3. Wykres niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN).**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker<sup>14</sup> przeprowadzono w dniu 14.10.2022 r. , aktualizacja w dniu 13.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych planowanych nowych technologii w analizowanym wskazaniu.

<sup>14</sup> Biomedtracker Informa Pharma Intelligence, <https://www.biomedtracker.com> [dostęp 14.10.2022]

## 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 Global Cancer Observatory<sup>15</sup> oraz danych dotyczących zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w latach 2010–2019 zaczerpniętych z polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)<sup>16</sup>.

**Tabela 9. Zachorowania na chłoniaki nieziarnicze – dane KRN**

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba zachorowań u obu płci	591	670	740	704	814	847	833	848	881	940

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 21.10.2022]

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

	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]

Na podstawie dostępnych danych 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, na podstawie dostępnych danych wyznaczono funkcję wielomianową 2 stopnia (współczynniki wielomianu  $a_1=8503,9$   $a_2=-2,102$  oraz wyraz wolny  $b=-9 \times 10^6$ ), charakteryzującą się najlepszym dopasowaniem do danych. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4. (współczynniki wielomianu  $a_1=1 \times 10^8$   $a_2=-82215$   $a_3=27,033$   $a_4=-0,0033$  oraz wyraz wolny  $b=-6 \times 10^{10}$ ). Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia:

- ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze na lata 2023–2025 na podstawie dostępnych danych historycznych (KRN);
- interpolacji liczby nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan).

**Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze – ekstrapolacja z danych KRN**

	2023	2024	2025
Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze	1074	1108	1142

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>15</sup> <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 21.10.2022].

<sup>16</sup> <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 21.10.2022].

**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.

Biorąc pod uwagę założenia oparte na danych źródłowych<sup>17</sup>, sugerujących, iż, większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), najczęstszy typ to chłoniak rozlany z dużych komórek B (32,5%) a PMBL stanowi 6-10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B oraz stanowi 3% chłoniaków nieziarniczych, oszacowano liczbę nowych przypadków zachorowań na lata 2023-2025.

**Tabela 13. Liczba nowych zachorowań na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B – w oparciu o ekstrapolację danych z KRN i interpolację danych z Globocan**

Baza	2023	2024	2025
KRN	350	360	372
Globocan	1 412	1 430	1 449

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 14. Liczba nowych zachorowań na PMBCL – w oparciu o ekstrapolację danych z KRN i interpolację danych z Globocan**

Baza	2023	2024	2025
KRN	21-35	22-36	23-37
Globocan	85-142	86-143	87-145

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. 20 pacjentów), a górną granicę przedziału będzie stanowić najwyższa liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (150 pacjentów). Za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych do pełnych dziesiątek (80 pacjentów).

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Oszacowane przypadki rocznie: 80 (20-150)\*

Liczba osób leczonych rocznie: 80 (20-150)\*

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 80 (20-150)\*

Szacowana populacja w pierwszym roku: 80 (20-150)\*

Szacowana populacja w drugim roku: 80 (20-150)\*

\* zaokrąglono do pełnych dziesiątek

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Przeprowadzone oszacowanie liczby populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia produktem leczniczym - Breyanzi, po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby ok. 80 (min. 20, max 150) osób rocznie. W rzeczywistości nie wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię, dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej. Przyjęte założenia oraz jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje w technologii CAR-T, 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 pierwotnego chłoniaka śródpiersia oraz możliwość refundacji nowych substancji czynnych w ocenianym wskazaniu, które mogą zmienić strukturę rynku.

<sup>17</sup> Sulik M., Poniatowska-Broniek G., *Wybrane chłoniaki śródpiersia. II Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasiczy) z dużych komórek B (PMBL)*, Pol Ann. Med., 2008; 15(1); 43-50.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Breyazni we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) 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 14.10.2022 roku (aktualizacja w dniu 14.02.2023). Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategie 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 15. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Breyanzi (lizokaptagen maraleucel)	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. Na podstawie informacji zawartych w EPAR wyszczególniono jedno badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Breyanzi – badanie 017001 (TRANSCEND-NHL-001 fazy 1). Charakterystykę badania przedstawiono poniżej w Tabeli poniżej.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>TRANSCEND-NHL-001 NCT02631044 <i>Abramson 2020</i> <u>Typ badania:</u> Interwencyjne badanie kliniczne <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene</p>	<p>Otwarte, ciągłe, wielokohortowe, nierandomizowane, jednoramienne, wieloośrodkowe (USA), badanie fazy 1. Projekt badania obejmował grupy ustalania dawki (ang. <i>dose finding</i>, DF), rozszerzania dawki (ang. <i>dose expansion</i>, DE) i potwierdzania dawki (ang. <i>dose confirmation</i>, DC). Grupa DC dla kohorty DLBCL dalej oceniała bezpieczeństwo i skuteczność leku przy zalecanym schemacie. <u>Okres obserwacji:</u> Od 6 miesięcy po przyjęciu dawki przez ostatniego uczestnika do 3 lat i 5 miesięcy.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z nieokreślonym inaczej (ang. <i>not otherwise specified</i>, NOS) R/R DLBCL, według klasyfikacji WHO 2008, w tym DLBCL w następstwie chłoniaka o powolnym przebiegu (powstałego)</li> <li>- w wyn ku 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.</li> <li>- wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>- stan sprawności według skali ECOG <math>\leq</math> 2</li> <li>- pacjenci po wcześniejszym autologicznym i (lub) allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) oraz z wtórnym zajęciem OUN przez chłoniaka</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min</li> <li>- aktywność aminotransferazy alaninowej większa niż 5-krotność górnej granicy normy</li> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory &lt; 40%</li> </ul> <p>Liczba pacjentów Grupa PMBCL: 15</p>	<p>Grupa PMBCL: 15 Interwencja: chemioterapia limfodeplecyjną (LD), fludarabina w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>pc. /dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>pc. /dobę przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podanie produktu leczniczego Breyanzi</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek całkowitych odpowiedzi (CRR)</li> <li>- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>- Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>- Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>



Aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo produktu leczniczego Breyanzi oceniano w otwartym, wielośrodkowym, 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  $\geq 18$  lat z nieokreślonym inaczej (ang. *not otherwise specified*, NOS) R/R DLBCL, według 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)  $\leq 2$ , 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 klirensem 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.

Spośród 345 pacjentów, których poddano leukaferizie (populacja ITT), dla 298 wytworzono produkt leczniczy Breyanzi w zakresie dawki 44–120 $\times$ 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, a spośród nich ostatecznie 229 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Breyanzi. Liczba pacjentów, u których można było ocenić skuteczność 4 stycznia 2021 r. (najaktualniejszy moment odcięcia danych) wyniosła 216 (populacja oceny skuteczności).

Mediana wieku pacjentów poddanych leczeniu produktem leczniczym Breyanzi wynosiła 62 lata (zakres: 18–82 lata).

Jedenastu pacjentów otrzymało wcześniej leczenie ukierunkowane na antygen CD19, a ich wyniki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania były podobne do wyników w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci mieli ekspresję CD19 przed podaniem infuzji produktu leczniczego Breyanzi.

Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną (LD), fludarabinę w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> 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 $\times$ 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR mediana dawki produktu leczniczego Breyanzi wynosiła 87 $\times$ 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Pozwolono na stosowanie leczenia przeciwnowotworowego w celu kontrolowania choroby (terapia pomostowa) pomiędzy aferezą a chemioterapią limfodeplecyjną. Leczenie przeciwnowotworowe w celu kontrolowania choroby zastosowano u 60% spośród 229 pacjentów leczonych produktem leczniczym Breyanzi; rodzaj i okres stosowania terapii pomostowej pozostawiono do decyzji badacza. Mediana czasu od leukaferazy do momentu, w którym produkt był dostępny, wynosiła 24 dni (zakres: od 17 do 51 dni). Ponadto mediana czasu od leukaferazy do podania infuzji wynosiła 38,5 dnia (zakres: od 27 do 156 dni).

Skuteczność była oceniana na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), wskaźnika całkowitej 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).

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

Tabela 17. 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 pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
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 NCT03575351	3	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	23.10.2018		8.12.2023	184	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351</a>	-
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 NCT03744676	2	Aktywne, nie rekrutuje	3	29.11.2018		7.12.2023	41	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03744676">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03744676</a>	-
Nie	Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy TRANSCEND-PILOT-017006 NCT03483103	2	Aktywne, nie rekrutuje	2	26.07.2018	24.08.2021	31.12.2022	61	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103</a>	-
Brak danych	NKTR-255 in Combination With CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma NCT05359211	1	Rekrutuje	Nie podano	28.12.2022	31.01.2024	31.12.2024	24	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05359211">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05359211</a>	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001) NCT02631044	1	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	6.01.2016		10.05.2024	385	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631044">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631044</a>	-
Tak	Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) NCT03331198	1,2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	27.11.2017		30.12.2026	188	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03331198">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03331198</a>	-
Nie	Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma TRANSCENDWORLD NCT03484702	2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	5.06.2018		28.12.2023	112	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702</a>	-
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 NCT04245839	2	Rekrutuje	Nie podano	14.07.2020		27.01.2028	213	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04245839">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04245839</a>	-
Nie	Low Dose Radiation as Bridging Therapy in Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma NCT05621096	1	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	01.2023	01.2025	06.2029	33	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05621096">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05621096</a>	

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Brak danych	Acalabrutinib + Liso-Cel In R/R Aggressive B-Cell Lymphomas NCT05583149	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	10.2022	1.09.2024	1.09.2029	27	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05583149">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05583149</a>	-
Nie	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma NCT05633615	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	4.12.2022	4.12.2024	4.12.2029	396	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633615">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633615</a>	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 12.12.2022].

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań oceniających technologię Breyanzi w rejestrze National Institutes of Health, odnaleziono 11 badań. Wśród nich znajduje się badanie rejestracyjne NCT02631044 (TRANSCEND-NHL-001), które zostało opisane w niniejszym raporcie. Celem badania NCT03575351 jest porównanie bezpieczeństwa i skuteczności strategii standardowej opieki z terapią liso-cel. Badanie NCT03744676 (TRANSCEND-OUTREACH-007) jest wielośrodkowym, otwartym badaniem fazy 2, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, w przypadku podawania lizokaptagenu maraleucel w warunkach ambulatoryjnych. Badanie NCT03483103 ma na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizokaptagenu maraleucel 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 (NHL) i nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. NCT05359211 jest badaniem fazy I, które ma na celu analizę NKTR-255 w połączeniu z terapią (CAR)-T i oraz sprawdzenie, jak dobrze działają one w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z dużych komórek B. NCT03331198 jest otwartym, wielośrodkowym badaniem fazy 1/2, mającym na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii liso-cel u dorosłych osób z nawrotową lub oporną na leczenie CLL lub SLL. Część fazy 1 ma na celu określenie zalecanej dawki monoterapii liso-cel, a następnie część fazy 2 ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia monoterapią lis-cel w zalecanej dawce. NCT03484702 to badanie fazy 2, mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii liso-cel u dorosłych uczestników z agresywnym chłoniakiem z komórek B. NCT04245839 jest otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, globalnym badaniem fazy 2, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo lizokaptagenu maraleucel u dorosłych uczestników z r/r FL lub MZL. NCT05621096 jest badaniem fazy I, mającym na celu sprawdzenie czy możliwe jest zastosowanie radioterapii przed leczeniem raka za pomocą komórek CAR T. NCT05583149 jest badaniem fazy 2, które prowadzone jest w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutinibu w połączeniu z lizokaptagenem maraleucel u osób z nawrotowym/nawrotowym agresywnym chłoniakiem z komórek B. NCT05633615 jest badaniem fazy 2, mającym na celu sprawdzenie czy mosunetuzumab i/lub polatuzumab vedotin pomagają odnieść korzyści pacjentom, którzy otrzymali chemioterapię limfodeplecyjną w skojarzeniu z terapią CAR-T (w tym lizokaptagen maraleucel) w przypadku rDLBCL oraz FL3B.

## 5.4 Ocena jakości badań

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

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

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego.

Badanie rejestracyjne – Badanie TRANSCEND-NHL-001 (017001)

Tabela 18 Ocena jakości badania TRANSCEND-NHL-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 badania rejestracyjnego TRANSCEND-NHL-001 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Nie wskazano informacji o konsekwentnym włączeniu pacjentów do badania.

### 5.4.2 Opis komparatora

Brak komparatora.

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.

### 5.4.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności
  - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Jakości życia
  - Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL);
- Wyleczenia
  - Ocena odsetka całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*, CRR);
- Zastępczych punktów końcowych:
  - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
  - Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
  - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR).
- Bezpieczeństwa:
  - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

Brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

#### 5.4.4 Ocena innych elementów jakości badania

Wszyscy uczestnicy badania TRANSCEND-NHL-001 pochodzili z USA. W badaniu oceniono bezpieczeństwo stosowania leku JCAR017, oceniono wpływ atrybutów JCAR017 na bezpieczeństwo. Badano również parametry farmakokinetyczne oraz aktywność przeciwnowotworową. Dokonano weryfikacji wpływu guza i mikrośrodowiska na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne JCAR017.

#### 5.4.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Badanie I fazy;

W związku z typem badania (jednoramienne) nie jest możliwe odniesienie się do innej substancji/schematu stosowanego w ramach porównania pośredniego lub do wyników grupy leczonej równolegle z grupą stosującą lizokaptagen maraleucel w ocenianej populacji.

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

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję:

- Badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennymi – brak komparatora;
- Krótki okres trwania obserwacji w badaniu TRANSCEND-NHL-001;
- Niska liczebność populacji badanej w badaniu TRANSCEND-NHL-001;
- Badania rejestracyjne były badaniami 1 fazy TRANSCEND-NHL-001.

Ze względu na powyższe odstąpiono od obliczenia LYG.

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie TRANSCEND-NHL-001 było badaniem wielośrodowym, prospektywnym, jednoramiennym, wielkohortowym typu otwartego. Jakość oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych z badania rejestracyjnego należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz krótki okres obserwacji i niska liczebność badanych w badaniu.

Przedstawiona analiza nie pozwala w sposób pełny przedstawić skuteczności leczenia z zastosowaniem substancji czynnej lizokaptagen maraleucel u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Z uwagi na fakt dostępności alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowany by był projekt badania dwuramiennego RCT. Brak porównania z grupą kontrolną również wpływa negatywnie na wnioskowanie.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

#### Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite (OS) w niniejszym badaniu nie stanowiło pierwszorzędownego punktu końcowego. W badanej subpopulacji (n=14), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

OS: NR (95%CI:12,1 ; NR)

Prawdopodobieństwo przeżycia w poszczególnych miesiącach przedstawia Tabela 18.

Tabela 19. Zestawienie najważniejszych punktów końcowych w badanej subpopulacji

Punkt końcowy skuteczności	Subpopulacja PMBCL (n=14)
Przeżycie, n (%)	11 (78,6)

Punkt końcowy skuteczności	Subpopulacja PMBCL (n=14)
Śmierć, n (%)	3 (21,4)
(OS miesiące)	
Mediana, 95% CI <sup>a</sup>	NR 12,1-NR
Q1, Q3	NR, NR
Min, Max	5,3;18,5*
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, %	
≥ 6 miesięcy	85,7
95% CI <sup>a</sup>	53,9-96,2
≥ 12 miesięcy	85,7
95% CI <sup>a</sup>	53,9-96,2
≥ 18 miesięcy	75
95% CI <sup>a</sup>	39,4-91,5
≥ 24 miesięcy	NR
95% CI <sup>a</sup>	NR-NR
Obserwacja (miesiące)	
Mediana, 95% CI <sup>b</sup>	12,1 11,7-12,4
Min, Max	5,3;18,5*

CI= przedział ufności; PMBCL=pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B; Max= maksimum, Min=minimum; NR=nie osiągnięto; OS= przeżycie całkowite; Q1= pierwszy kwartyl; Q3=trzeci kwartyl;

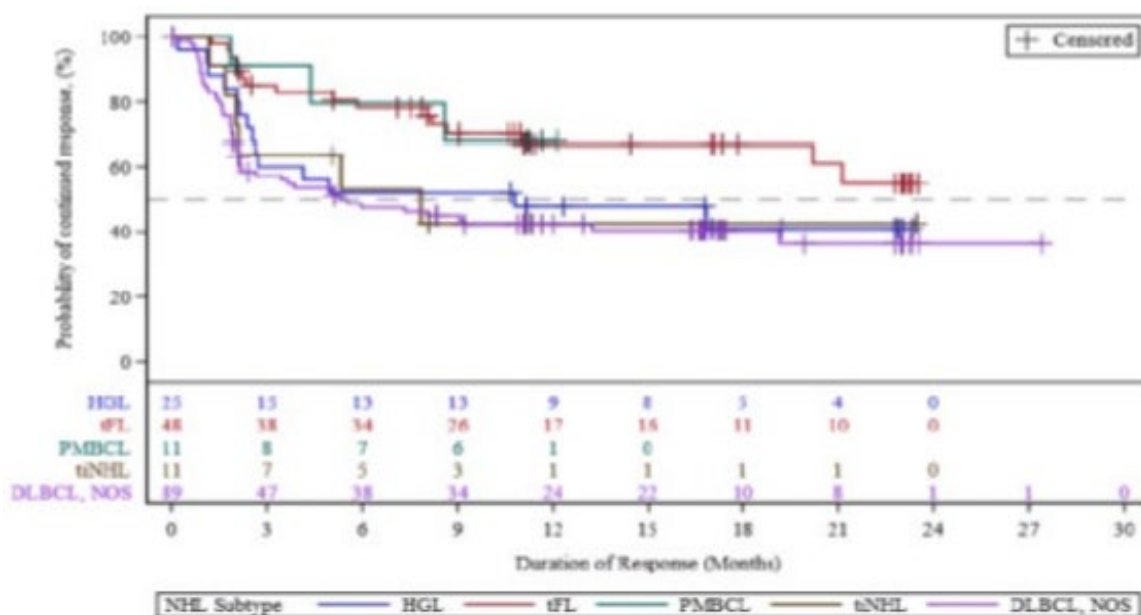
<sup>a</sup> metoda Kaplana-Meiera (KM) została użyta do uzyskania 2 stronnego 95% przedziału ufności

<sup>b</sup> Metoda odwróconego Kaplana-Meiera służy do uzyskania mediany obserwacji i 95% przedziałów ufności

\* W tej grupie co najmniej 1 uczestnik wciąż żyje

Data odcięcia: 12.08.2019

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Breyanzi, EMA/134759/2022, 27 January 2022, str. 111



HGL= chłoniak o wysokim stopniu zaawansowania; NHL=chłoniaki nieziarnicze; NOS= nieokreślone w inny sposób;

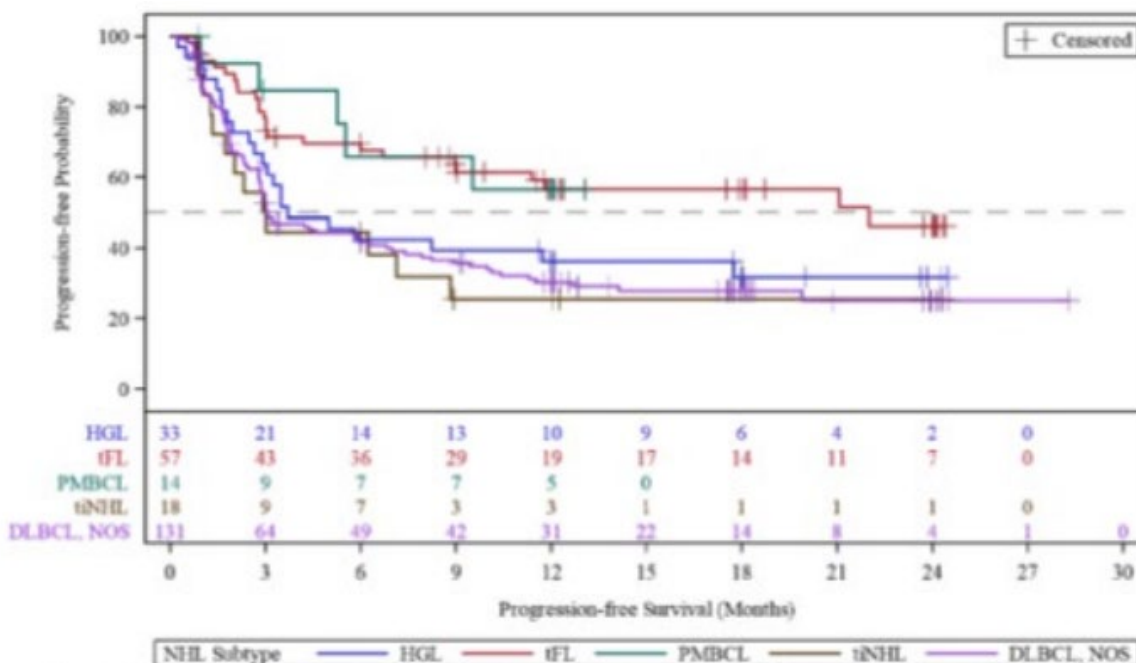
PMBCL=pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B; tFL=DLBCL transformowany z chłoniaka grudkowego;

tNHL= DLBCL przekształcony z indolentnego chłoniaka nieziarniczego innego niż chłoniak grudkowy;

Data odcięcia: 12.08.2019

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Breyanzi, EMA/134759/2022, 27 January 2022, str. 112

**Rysunek 4. Zależność prawdopodobieństwa przeżycia od czasu trwania odpowiedzi dla różnych subpopulacji**



HGL= chłoniak o wysokim stopniu zaawansowania; NHL=chłoniaki niezziarnicze; NOS= nieokreślone w inny sposób; PMBCL=pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B; tFL=DLBCL transformowany z chłoniaka grudkowego; tNHL= DLBCL przekształcony z indolentnego chłoniaka niezziarniczego innego niż chłoniak grudkowy;

Data odcięcia: 12.08.2019

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Breyanzi, EMA/134759/2022, 27 January 2022, str. 112

**Rysunek 5. Zależność prawdopodobieństwa od czasu dla wskaźnika PFS dla różnych subpopulacji**

### **Analiza jakości życia**

Badanie zostało przeprowadzone w szerszej populacji i jednoznacznie nie odnosiło się do subpopulacji PMBCL.

### **Odpowiedź całkowita**

Współczynnik odpowiedzi całkowitej w badaniu stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. W subpopulacji PMBCL oceniającej skuteczność bezwzględna wartość ORR wyniosła 78,6% (95%CI: 49,2-95,3) z kolei CR - 50% (95%CI: 23,0-77,0).

### **Czas trwania odpowiedzi**

Trwałość aktywności przeciwnowotworowej była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym. W ocenianej subpopulacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR).

DOR: NR (95%CI: 4,4 ; NR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich subpopulacji w przypadku odpowiedzi całkowitej wyniosła 26,1 miesiąca.

### **Przeżycie wolne od progresji**

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w opisywanym badaniu nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego. W badanej subpopulacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji.

PFS: NR (95%CI: 5,3 ; NR)

### **Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi**

Bezwzględna wartość wskaźnika obiektywnych odpowiedzi była oceniana przez IRC oraz przez badacza. Zgodność pomiędzy ocenami IRC oraz badacza w grupie DLBCL oceniającej efektywność była wysoka i wyniosła 90,2%. Wartość ORR wg badacza w populacji oceny skuteczności wyniosła 73% [95%CI: 67,2-78,4], a wg IRC 72,7% [95%CI: 66,8-78,0]. Wskaźnik CR wg badacza wyniosł 52% [95%CI: 45,6-58,2], a wg IRC 53,2 [95%CI: 46,8-60,0].



## PODSUMOWANIE

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

**Tabela 20. Zestawienie kluczowych punktów końcowych dla subpopulacji PMBCL**

Punkt końcowy skuteczności	Subpopulacja PMBCL (n=14)
Wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ORR)	
CR+PR, n (%)	11 (78,6)
95%CI <sup>a</sup>	49,2; 95,3
Odpowiedź całkowita (CR)	
CR, n (%)	7 (50,0)
95%CI <sup>a</sup>	23,0; 77,0
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	
Mediana (miesiące)	NR
95%CI	4,4; NR
Przeżycie wolne od progresji (PFS) <sup>b</sup>	
Mediana (miesiące)	NR
95%CI	5,3; NR
Przeżycie całkowite (OS)	
Mediana (miesiące)	NR
95%CI	12,1; NR

CI= przedział ufności; PMBCL=pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B;

NR=nie osiągnięto; PR= odpowiedź częściowa

<sup>a</sup> 2 stronne 95% przedziały ufności Clopper-Pearson

<sup>b</sup> Ocena IRC z zasadami cenzurowania EMA

Data odcięcia: 19.06.2020

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Breyanzi, EMA/134759/2022, 27 January 2022, str. 113

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędnego punktu końcowego w opisywanym badaniu. W subpopulacji oceny skuteczności wynik ORR wśród pacjentów z PMBCL wyniósł 79%, odsetek CR wyniósł 50%. Nie osiągnięto mediany PFS.

Wyniki jednoramiennego badania TRANSCEND-NHL-001 w obrębie omawianego wskazania wykazały średni odsetek pacjentów z CR. Wysoki ORR najprawdopodobniej przekłada się na korzyść w zakresie całkowitego przeżycia. Warto podkreślić jednak, iż brak grupy kontrolnej oraz mała liczebność ocenianej subpopulacji powodują, iż wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianej terapii jest obarczone dużą niepewnością, a także uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia się do danych historycznych. Metody te, również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o najwyższej jakości takich jak np. randomizowanie badania kliniczne.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Informacje z badania rejestracyjnego TRANSCEND-NHL-001

U prawie wszystkich uczestników (n=269; 99,3%) wystąpiły zdarzenia niepożądane. U 78,9% wystąpił zdarzenia stopnia  $\geq 3$ , zdarzenia stopnia 5 wystąpiły u 2,6% uczestników. U 1 uczestnika zaobserwowano zdarzenia stopnia  $\geq 3$  związane z limfopenią. Zgodnie z pierwotnymi danymi MAA w badanej grupie 122/269 uczestników (45,4%) zgłosiło zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, najczęściej dotyczyły zaburzeń układu odpornościowego (16,4%), zaburzeń układu nerwowego (15,2%) oraz zakażeń i infekcji (10,4%). Zespół uwalniania cytokin (16,4%) oraz encefalopatia (5,2%) były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

W subpopulacji PMBCL zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgłoszono u 66,7% (10/15) osób, do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należał zespół uwalniania cytokin (4/15).

**Tabela 21. Zestawienie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wg. klas układów narządów dla ogólnej populacji i subpopulacji PMBCL**

Klasa układu narządów	Kohorta DLBCL (Populacja ogólna) N=269 n (%)	Subpopulacja PMBCL N=15 n (%)
Osoby z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem	122 (45,4)	10 (66,7)
<b>Układ odpornościowy</b>	44 (16,4)	4 (26,7)
Zespół uwalniania cytokin	44 (16,4)	4 (26,7)
<b>Układ nerwowy</b>	41 (15,2)	3 (20,0)
Encefalopatia	14 (5,2)	0
Afazja	9 (3,3)	1 (6,7)
<b>Infekcje i zakażenia</b>	28 (10,4)	3 (20,0)
Zapalenie płuc	8 (3,0)	1 (6,7)
<b>Układ limfatyczny i krew</b>	25 (9,3)	0
Neutropenia	11 (4,1)	0
Gorączka neutropeniczna	10 (3,7)	0
Trombocytopenia	10 (3,7)	0
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>	20 (7,4)	3 (20,0)
Konfuzja	8 (3,0)	1 (6,7)
Zmiany stanu umysłowego	7 (2,6)	1 (6,7)
<b>Ogólne zaburzenia w miejscu infuzji</b>	17 (6,3)	1 (6,7)
Gorączka	10 (3,7)	0
<b>Choroby naczyniowe</b>	11 (4,1)	0
Niedociśnienie	8 (3,0)	0

Źródło: European Medicines Agency, CHMP assessment report Breyanzi, EMA/134759/2022, 27 January 2022, str. 177

### Informacje z CHPL<sup>18</sup>

W Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie danych zebranych z 4 badań (TRANSCEND-NHL-001 [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] i OUTREACH [017007]) w zakresie dawki 44–120 x 10<sup>6</sup> żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR z nawrotowym/opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem z dużych komórek B, definiowanym jako DLBCL, PMBCL i FL3B, z udziałem 314 dorosłych pacjentów, którzy otrzymali dawkę lizokaptagenu maraleucel. Jest to szersza populacja niż wskazana w niniejszym opracowaniu. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oparto na częstości występowania działań niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym część działań niepożądanych mogła mieć inne przyczyny.

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

<sup>18</sup> ChPL Breyanzi

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%).

Poniżej 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	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia nieokreślonym patogenem Bakteryjne choroby zakaźne
	Często	Zakażenia nieokreślonym patogenem Bakteryjne 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
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsennaść 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
	Bardzo często	Kaszel Duszność

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	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 uszkodzenia 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, str. 14-16

### **Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Breyanzi:**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Breyanzi oznaczony jest symbolem czarnego, odwróconego 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 wszelkie istotne wyniki 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	Okresowe raporty do przedłożenia zgodnie z RMP. Sprawozdanie końcowe: III kwartał 2043.

Opis	Termin
linii leczenia systemowego podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie prospektywne i przedłoży jego wyniki w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	
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 TRANSCEND-NHL-001.	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 TRANSCEND WORLD 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 21.10.2022 r. (aktualizacja w dniu 13.02.2023 r.), nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Breyanzi.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 21.10.2022 r., aktualizacja w dniu 13.02.2023 r.) dla produktu leczniczego Breyanzi odnaleziono informacje na temat 143 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych w latach 2021-2022.

**Tabela 24. Występowanie zdarzeń niepożądanych o osób przyjmujących produkt leczniczy Breyanzi**

Produkt leczniczy/ substancja czynna	2021	2022
Liczba przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym liczba poważnych zdarzeń niepożądanych)	53	90
Liczba przypadków wystąpienia poważnych zdarzeń 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-a960-9a5f71c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> (dostęp: 13.02.2023).

Zgodnie z danymi z bazy FAERS zarówno w roku 2021 (N=53), jak i w roku 2022 (N=42), najczęstsze grupy działań niepożądanych stanowiły zaburzenia układu nerwowego (2021: 27 przypadków, 2022: 21 przypadków), zaburzenia układu immunologicznego (2021: 22 przypadki, 2022: 15 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania (2021: 15 przypadków, 2022: 16 przypadków).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 21.10.2022 r. (aktualizacja w dniu 13.02.2023 r.) odnaleziono 216 zgłoszeń o działaniach niepożądanych lizokaptagen maraleucele. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia układu nerwowego (18%, 89 zgłoszeń), w tym: neurotoksyczność (37), zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (21), afazja (11);
- Zaburzenia układu odpornościowego (15%, 70 zgłoszeń), w tym: zespół uwalniania cytokin (67), limfocytopenia (10), limfocytopenia z hemofagocytarną (4).

#### Komentarz analityków:

Przy interpretacji danych z bazy VigiAccess należy wziąć pod uwagę, że zaledwie 1% (2/183) powyższych doniesień o zdarzeniach niepożądanych dotyczyło pacjentów europejskich, natomiast pozostałe 99% - amerykańskich.

#### **Podsumowanie:**

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Breyanzi oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Breyanzi. Leczenie produktem Breyanzi zostało przerwane przed zakończeniem badania u 33,8% uczestników badań klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa klinicznego analizowanego produktu leczniczego (z datą docięcia dla każdego z badań wskazaną w Tabeli 16. Status uczestnictwa pacjentów w badaniach uwzględnionych w podsumowaniu

bezpieczeństwa klinicznego). U 4,3% uczestników przerwanie przyjmowania produktu leczniczego nastąpiło z przyczyn innych niż śmierć.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, profil toksyczności JCAR017 jest zgodny ze znanym już działaniem leków z grupy anti-CD19 CAR T-cell. Ważne zidentyfikowane zagrożenia oraz potencjalne zidentyfikowane zagrożenia dla Breyanzi są podobne do tych, które zidentyfikowano dla tej klasy produktów. Najczęstsze zdarzenia niepożądane tj. zespół uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczność (NT) były na ogół niskiego stopnia i ustępowały.

Profil zgłaszanych działań niepożądanych w FAERS i VigiAccess zbliżony jest do profilu zgłoszonych działań niepożądanych w EPAR i ChPL.

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu TRANSCEND-NHL-001 nie jest możliwe obliczenie wiarygodnego inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

#### Skuteczność

##### a. Wpływ na przeżycie

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu. W badanej subpopulacji (n=14), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

OS: NR (95%CI: 12,1 ; NR)

Prawdopodobieństwo przeżycia po 6 miesiącu wynosi 85,7% [95%CI: 53,9-96,2], a po 18 miesiącach - 75% (95%CI: 39,4-91,5).

##### b. Wpływ na jakość życia

Badanie zostało przeprowadzone w szerszej populacji i jednoznacznie nie odnosiło się do subpopulacji PMBCL.

##### c. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badanej subpopulacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji.

PFS: NR (95%CI: 5,3 ; NR)

##### d. Odpowiedź na leczenie

W omawianym wskazaniu, w subpopulacji oceny skuteczności wynik ORR wyniósł 79% (95%CI: 49,2 ; 95,3) (11/14 przypadków), z kolei CR wyniósł 50% (95%CI: 23,0 ; 77,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w badanej subpopulacji. DOR: NR (95%CI: 4,4 ; NR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich subpopulacji w przypadku odpowiedzi całkowitej wynosiła 26,1 miesiąca.

Brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji powodują, iż wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia się do danych historycznych. Należy jednak mieć na uwadze, iż te metody również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o wysokiej jakości równorzędnych z randomizowanym badaniem kontrolnym.

#### Bezpieczeństwo

Większość pacjentów doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu terapii produktem leczniczym Breyanzi. Najczęstszym, a zarazem najcięższym zdarzeniem był zespół uwalniania cytokin.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

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

Podjęto próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

### 7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.1.1. Założenia

- Lek przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Dawka docelowa wynosi  $100 \times 10^6$  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 465 097,31 USD. Do obliczeń przyjęto jedyną odnalezioną cenę.
- Jako komparator z dostępnych opcji terapeutycznych w Polsce wyłoniono aksykabtagen cyloleucelu (Yescarta) oraz tisagenlecleucel (Kymriah).
- Podanie produktu głównego oraz komparatora jest jednorazowe.
- W kosztach terapii uwzględniono jedynie koszt leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

#### 7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 25. Dane wejściowe i wyniki

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,401	<a href="https://www.nbp.pl/">https://www.nbp.pl/</a> [stan na dzień 09.01.2023]
Dawka zalecana na podanie	Pojedyncza infuzja	ChPL Breyanzi, Yescarta, Kymriah
Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie po raz pierwszy	Nie dotyczy	ChPL Breyanzi
Poziom zmniejszenia wielkości dawki na podanie po raz drugi	Nie dotyczy	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 Breyanzi [PLN]	2 046 893,28	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi">https://www.drugs.com/price-guide/breyanzi</a> [dostęp: 09.01.2023]
Cena za infuzję Yescarta [PLN]	1 407 665,12	Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.22
Cena za infuzję Kymriah [PLN]	1 373 760,00	Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.22

Źródło: Opracowanie własne

### 7.1.3. Wyniki

- 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 porównano koszty przedmiotowej technologii z kosztami alternatywnych terapii CAR-T.
- W wyniku analizy minimalizacji kosztów wybrany powinien być lek, który przy zbliżonych efektach terapeutycznych będzie charakteryzował się niższym kosztem całkowitym.

Tabela 26. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt pojedynczej infuzji [PLN]	2 046 893	1 407 665,12 (Yescarta)	638 227,88
	2 046 893	1 373 760,00 (Kymriah)*	673 133,00

\*nierefundowany w przedmiotowym wskazaniu

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

### 7.1.4. Podsumowanie

W związku z ograniczeniami przedstawionymi w rozdziale odstąpiono od przedstawiania wyników ICER/ICUR ze względu na brak wystarczających danych potrzebnych do oszacowania inkrementalnego kosztu stosowania substancji w analizowanej populacji.

Biorąc pod uwagę fakt, iż podanie analizowanego produktu leczniczego oraz dobranego do niego komparatora jest jednodawkowe, ceny obydwu leków można bezpośrednio ze sobą zestawić. W tym porównaniu komparator (aksykabtagen ciloleucel) jest tańszy, niż oceniany produkt leczniczy Breyanzi. Zgodnie z ChPL, przed rozpoczęciem leczenia Breyanzi, niezbędnym etapem jest zastosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę oraz cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>pc.f/dobę przez 3 dni. Oszacowany koszt powyższego schematu chemioterapii wynosi niespełna 900 PLN. Należy jednak podkreślić, iż ze względu na brak refundacji fludarabiny w postaci dożylniej w Polsce przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z portalu *drugs.com* (dane wyłącznie dla leku Breyanzi na dzień 09.01.2023 r.) jednostkowa cena hurtowa za podanie leku wynosi ok. 2 mln PLN. Jako, że lek jest podawany jednorazowo, cena ta jest równa kosztom terapii na jednego pacjenta.

W zależności od średniej wielkości populacji tj. 80 pacjentów (min. 20, max 150), roczne koszty wahają się od ok. 41 mln PLN do 307 mln PLN (średnio 174 mln PLN).

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że oceniana technologia jest droższa od pozostałych, refundowanych leków należących do grupy CAR-T. W porównaniu do Yescarty oraz do Kymriah oceniany preparat jest droższy o ponad 600 tys. PLN. Biorąc pod uwagę ten sam mechanizm działania leków oraz brak udowodnionej wyższości leku Breyanzi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nad dwoma wymienianymi wyżej lekami, w ocenie Agencji cena analizowanej interwencji powinna być niższa do pozostałych technologii z grupy CAR-T.

## 7.2. Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

## 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 02.11.2022 r., aktualizację przeprowadzono 20.01.2023, przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „breyanzi”, „lisocabtagene maraleucel”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- 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/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Breyazni we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 26.10.2022 r., aktualizację przeprowadzono 20.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategii wyszukiwania.

Odnaleziono 8 publikacji. Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnej analizy, ponieważ nie dotyczyła ona ww. wskazania.

**Tabela 27. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p><b>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b> 2022 Kanada <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0258%20Breyanzi%20-%20Final%20CADTH%20Rec-Final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0258%20Breyanzi%20-%20Final%20CADTH%20Rec-Final.pdf</a></p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli z R/R LBCL, u których nie powiodły się co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia.</p> <p><u>Leczenie:</u> Lizokaptagen maraleucel (liso-cel; Breyanzi)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Dożywotni (50 lat)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> Kanadyjski płatnik publiczny</p> <p><u>Źródła danych klinicznych:</u> Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodziły z badań TRANSCEND-NHL (liso-cel), JULIET (tisa-cel), ZUMA-1 (axi-cel) lub SCHOLAR-1 (chemioterapia ratunkowa).</p> <p>Względna skuteczność oceniano na podstawie porównania naiwnego oraz na podstawie 3 par niezakotwiczonych skorygowanych współczynników porównania pośredniego (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>, MAIC).</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 50 tys. CAD</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aksykabtagen cyloleucel (axi-cel; Yescarta)</li> <li>• tisa-cel (tisa-cel; Kymriah);</li> <li>• chemioterapia ratunkowa zdefiniowana jako koszyk schematów chemioterapii obejmujący GDP (gemcytabina-deksametazon-cisplatyna), DHAP (cytarabina-deksametazon-cisplatyna), ICE (karboplatyna-etopozyd-ifosfamid), monoterapię gemcytabiną i doustny cyklofosfamid-etopozyd</li> </ul>	<p><u>Analiza firmy:</u> Koszt na jedno podanie leku: 501 900 CAD.</p> <p>W porównaniu do chemioterapii ratunkowej: <u>Efekty zdrowotne:</u> 3,32 QUALYs <u>Koszty inkrementalne:</u> 423 404 CAD <b>ICUR: 127 679 CAD/QUALY (≈PLN/QUALY*)</b></p> <p>W przypadku tisa-celu wystąpiła dominacja rozszerzoną (wyższy ICER i mniejsza skuteczność) w stosunku do chemioterapii ratunkowej i liso-celu. Axi-cel jest zdominowany (droższy i mniej skuteczny) przez liso-cel.</p> <p><u>Reanaliza CADTH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z powodu ograniczeń w dowodach klinicznych i przedłożonym modelu, CADTH nie mógł określić szacunkowej efektywności kosztowej dla scenariusza podstawowego dla liso-celu w stosunku do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T.</li> <li>• CADTH przeprowadził szereg analiz rozpoznawczych, które wskazały, że wyniki modelu są bardzo wrażliwe na założenia dotyczące leczenia wstępnego, porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa oraz wartości użyteczności stanu zdrowia. W tych analizach eksploracyjnych koszty ICER dla liso-celu wahały się od 115 000 CAD za QALY do ponad 13 milionów CAD za QALY.</li> <li>• Choć sponsor sugerował, że liso-cel będzie związany z wpływem na budżet 3 183 747 CAD w 3-letnim horyzoncie czasowym, na podstawie reanalizy CADTH, refundacja liso-celu dla wskazanej populacji może wiązać się ze zwiększeniem budżetu o 655 908 CAD w pierwszym roku, 4 014 550 CAD w roku drugim oraz 2 208 224</li> </ul>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			CAD w roku trzecim, co daje całkowity 3-letni koszt inkrementalny wynoszący 6 878 682 CAD przy uwzględnieniu perspektywy programu lekowego.

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

Nie odnaleziono analizy ekonomicznej dla analizowanej populacji. W celach poglądowych przedstawiono analizę ekonomiczną CADTH, dotyczącą populacji R/R LBCL.

#### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Breyanzi (lisoabtagene maraleucel) we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B, 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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.11.2022 r., zaktualizowano 20.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „breyanzi” oraz” lizokaptagen maraleucel”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową wydaną przez kanadyjską agencję technologii lekowych i zdrowotnych. Na stronach brytyjskiej agencji HTA (NICE) odnaleziono informację o statusie postępowania, w który wskazano, że ocena technologii medycznej obecnie jest zawieszona. Z kolei na stronie szwedzkiego urzędu regulacji rynku stomatologicznego i farmaceutycznego wyszukano informację o planowanej ocenie produktu leczniczego, podobnie jak na stronie niemieckiej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence</b> NICE 2021 Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477</a>	Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarnicznego z limfocytów typu B	Odstąpiono od oceny (status postępowania: zawieszony)	<u>Dostępna informacja na stronie:</u> Status postępowania – zawieszony. W oparciu o informacje otrzymane od firmy, NICE postanowiło zawiesić tę ocenę w obecnym harmonogramie prac. Harmonogramy tej oceny mają być dostosowane do najnowszych przepisów. Dalsze informacje będą dostępne w odpowiednim czasie.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>Canada's Drug and Health Technology Agency</b> CADTH 2022 Kanada <a href="https://www.cadth.ca/linksocabtagene-maraleucel">https://www.cadth.ca/linksocabtagene-maraleucel</a>	Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) nieokreślonym inaczej, pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL), DLBCL powstałym z chłoniaka pęcherzykowego oraz chłoniakiem z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości	Pozytywna warunkowo	<p><u>Treść decyzji:</u>            CADTH zaleca, aby Breyanzi był refundowany przez publiczne plany lekowe obejmujące pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B w przypadku spełnienia określonych warunków. Produkt leczniczy Breyanzi powinien być refundowany tylko wtedy, gdy pacjenci nie byli objęci leczeniem terapią komórkami T z receptorem chimerycznego antygenu (CAR) i są w stosunkowo dobrym stanie zdrowia, by tolerować leczenie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dowody z badania klinicznego wykazały, że wiąże się on z klinicznie istotną odpowiedzią na leczenie i może potencjalnie wydłużyć przeżycie</li> <li>- Breyanzi mógłby stanowić efektywną alternatywę o potencjalnie innym profilu działań niepożądanych dla pacjentów z LBCL, którzy potrzebują terapii CAR-T</li> <li>- Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Breyanzi nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej</li> <li>- Na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, iż Breyanzi w ramach publicznego planu lekowego będzie kosztował ok. 6,8 mln USD w ciągu najbliższych 3 lat. Rzeczywisty wpływ na budżet jest jednak niepewny.</li> </ul>
<b>Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket</b> TLV 2022 Szwecja <a href="https://www.tlv.se/lake-medelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lake-medelsforetag/kliniklakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html</a>	W leczeniu chłoniaków z komórek B	Ocena tymczasowo zawieszona	-
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss</b> G-BA 2022 <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/</a>	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B oraz chłoniak pęcherzykowy w stopniu 3B (choroby onkologiczne)	W trakcie	Planowana decyzja: kwiecień 2023 r.

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

#### WNIOSKI:

W pozytywnej warunkowo rekomendacji CADTH zwraca się głównie uwagę na kwestie bezpieczeństwa (potencjalnie inny profil działań niepożądanych) i skuteczności (klinicznie istotna odpowiedź na leczenie) stosowanego leku. Komitet Ekspertów podkreślił również brak uzasadnienia dla większego kosztu leku Breyanzi

w porównaniu do innych dostępnych terapii CAR-T (Kymriah lub Yescarta). Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych dla produktu leczniczego Breyanzi. W Niemczech ocena jest w trakcie procedowania. Oceny w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz w Szwecji zostały tymczasowo zawieszono.

## 7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ok. 2 mln PLN. W zależności od średniej wielkości populacji tj. 80 pacjentów (min. 20, max 150), roczne koszty wahają się od ok. 41 mln PLN do 307 mln PLN (średnio 174 mln PLN).

Zważywszy na brak badań RCT oraz wyniki analizy wytycznych klinicznych, można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pozostałymi preparatami CAR-T. Zatem w ocenie Analityków Agencji, dla kosztowej opłacalności stosowania ocenianej technologii, konieczne byłoby obniżenie jej ceny co najmniej do poziomu ceny wyłonionych komparatorów. Obecnie cena refundowanego komparatora (Yescarta) wynosi ponad 1 mln PLN i tym samym jest niższa o ponad 600 tys. PLN od ceny Breyanzi.

Odnaleziono analizy ekonomiczne przedstawiają wartości QALYs znacząco przewyższające wyniki dla median OS uzyskanych z badań, co budzi wątpliwości odnośnie uzyskanych w tych analizach wyników oszacowań

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

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

- badania I fazy;
- brak grupy kontrolnej, dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (14);
- nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego;
- badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, jednoramiennym, wielokohortowym;
- za krótki czas obserwacji w badaniu (zgodnie z danymi literaturowymi pacjenci, u których odpowiedź trwa dłużej niż 18 miesięcy, prawdopodobnie zostaną wyleczeni).

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

Badanie rejestracyjne nie było przeprowadzone na terenie Polski (ośrodki badawcze znajdowały się w Stanach Zjednoczonych).

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

Oszacowanie, na podstawie danych źródłowych, populacji ma charakter orientacyjny i może nie odzwierciedlać rzeczywistego zapotrzebowania w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.

W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC leku Breyanzi z preparatami z tej samej grupy leków, jednak z uwagi na charakter porównania i wynikającego z niego liczne ograniczenia, przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Ze względu na brak dowodów na wyraźną skuteczność ocenianej interwencji nie podjęto się modelowania farmakoekonomicznego a jedynie przeprowadzono zestawienie kosztów podania ocenianej interwencji (Breyanzi) z komparatorem.

Badanie rejestracyjne (TRANSCEND NHL) jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym 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

Dorośli pacjenci z nawrotowym lyp opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

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

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od leczenia lizokaptagenem maraleucelem do daty zgonu;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) oceniana na podstawie:
  - stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30 oraz skali analogowej EQ-5D-5L;
  - stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30 oraz podskali FACT-LymS;
- Inne punkty końcowe:
  - **Wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ang. *objective 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;**
  - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), zdefiniowane jako czas od pierwszej infuzji lizokaptagenu maraleucelu do progresji choroby, lub zgonu;
  - Wskaźnik PFS zdefiniowany jako stosunek PFS w ostatniej linii terapii przed lizokaptagenem maraleucelem do PFS przy terapii lizokaptagenem maraleucelem;
  - 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 – 50% (95%CI: 23,0; 77,0)
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): odsetek pacjentów z BOR w postaci CR lub PR – 79% (95%CI: 49,2; 95,3)
- Czas odpowiedzi (DOR): powyżej 18 miesięcy.

## 10. PIŚMIENNICTWO

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>PTOK 2020</b>	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020.
<b>ESMO 2016</b>	U. Vitolo, J. F. Seymour, M. Martelli, G. Illerhaus, T. Illidge, E. Zucca, E. Campo, M. Ladetto, <i>Extranodal Diffuse Large B-cell Lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines</i> , Ann Oncol 2016;27(5): v91-v102.
<b>NCCN 2022</b>	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas</i> , Version 5.2022 – July 12, 2022.
Pozostałe publikacje	
<b>Armand 2019</b>	Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. <i>Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> , Journal of Clinical Oncology, 2019;37(34):3291-3299.
<b>Biomedtracker 2022</b>	Biomedtracker Informa Pharma Intelligence, <a href="https://www.biomedtracker.com/">https://www.biomedtracker.com/</a> [dostęp 14.10.2022]
<b>ChPL Breyanzi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Breyanzi, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 27.09.2022].
<b>Crombie 2021</b>	Crombie JL, Nastoupil LJ, Redd R, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood Adv. 2021;5(18):3563-3567.
<b>EPAR Breyanzi</b>	European Medicines Agency, CHMP assessment report Breyanzi, EMA/134759/2022, 27 January 2022
<b>FDA 2022</b>	U.S. Food & Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/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</a> [dostęp: 25.10.2022].
<b>GBD 2019</b>	<a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool</a> [dostęp: 21.12.2022].
<b>Islam 2021</b>	Islam A., Mosabbir AA., <i>Primary Mediastinal B Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment Approach</i> , Haematology Journal of Bangladesh, 2021; 5(1):27-36.
<b>Johnson 2008</b>	Johnson W.M.P, Davies J.A., <i>Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma</i> , American Society of Hematology Education Program, 2008; 349-358.
<b>Keytruda 2020</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</i> , Nr: OT.422.53.2020, 10.06.2020
<b>Keytruda 2020 ORP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10:C85.7), Warszawa 2020
<b>Keytruda 2020 OAOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia s komórek B (ICD-10:C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Warszawa 2020
<b>Keytruda 2019 ORP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10:C85.9), Warszawa 2019
<b>Keytruda 2019 OAOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10:C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Warszawa 2020
<b>Kymriah 2020 ORP</b>	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), Warszawa 2020
<b>Kymriah 2020 OAOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10:C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Warszawa 2020
<b>Kymriah 2021 SRP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, Warszawa 2021
<b>Kymriah 2021 RP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, Warszawa 2021

<b>Maloney 2021</b>	Maloney DG., Kuruvill J., Liu FF., Kostic A., Kim Y., Bonner A., Zhang Y., Fox PC., Carton G., <i>Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma</i> , Journal of Hematology&Oncology, 2021,14:140.
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
<b>Sulik 2008</b>	Sul k M., Poniatowska-Broniek G., <i>Wybrane chłoniaki śródpiersia. II Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasiczy) z dużych komórek B (PMBL)</i> , Polish Annals. of Medicine, 2008; 15(1); 43-50.
<b>URPL 2022</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://urpl.gov.pl/pl">https://urpl.gov.pl/pl</a> [dostęp: 25.10.2022].
<b>VigiAccess 2022</b>	World Health Organization, VigiAccess, <a href="https://www.vigiaccess.org/">https://www.vigiaccess.org/</a> [dostęp: 25.10.2022]
<b>Yescarta 2021 SRP</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem ciloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85), Warszawa 2021
<b>Yescarta 2021 RP</b>	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 ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem ciloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, Warszawa 2021
<b>Zinzani 2019</b>	Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. <i>Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study</i> . Journal of Clinical Oncology. 2019;37(33), 3081-3089.



## 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 (i.e., rapidly growing) and indolent (i.e., 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  $\geq 65$  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 leukemia (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 Assessment report EMA/134759/2022 Page 16/252 (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% 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  $\leq$  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 (e.g., superior vena cava syndrome) or airways (e.g., tracheo-bronchial compression), involvement of peripheral nerves, and destruction of bone (e.g., 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 (i.e., fever, weight loss, night sweats), extranodal disease, involvement of unusual locations (e.g., 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 coexpression 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; Tilly, 2015). Early relapses ( $\leq$ 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 authorization 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 authorization 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 authorized 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 (e.g., 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, characterized by diffuse 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 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku BREYANZI w bazie Cochrane Library**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	lisocabtagene maraleucel OR Breyanzi	12
#2	Primary mediastinal large B-cell lymphoma or B-cell lymphoma	6 301
#3	#1 and #2	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku BREYANZI w bazie Medline via PubMed**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "trial"	1 797 022
#2	lisocabtagene maraleucel OR Breyanzi	79
#3	Primary mediastinal large B-cell lymphoma or B-cell lymphoma	88 266
#4	#1 AND #2 AND #3	32

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku BREYANZI w bazie Embase via Ovid**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random**".af.	420 369
#2	randomized controlled trial.af.	998 392
#3	controlled clinical trial.af.	495 785
#4	placebo.af.	508 824
#5	clinical trials.af.	485 452
#6	(lisocabtagene maraleucel or Breyanzi).af.	443
#7	(Primary mediastinal large B-cell lymphoma or B-cell lymphoma).af.	80 421
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 196 539
#9	#6 AND #7 AND #8	105
#10	Publication Type – Article	19

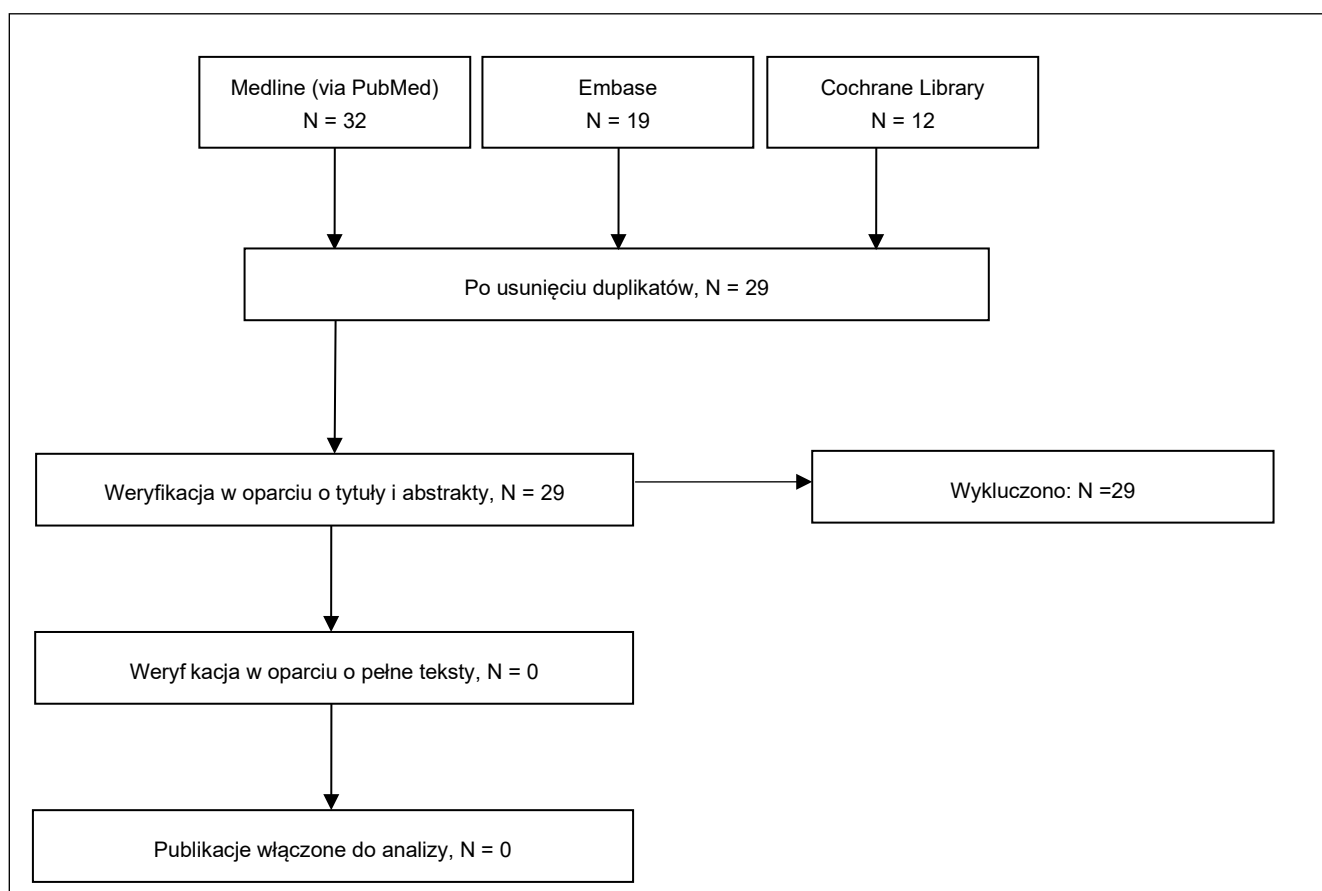
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BREYANZI w bazie Medline via PubMed**

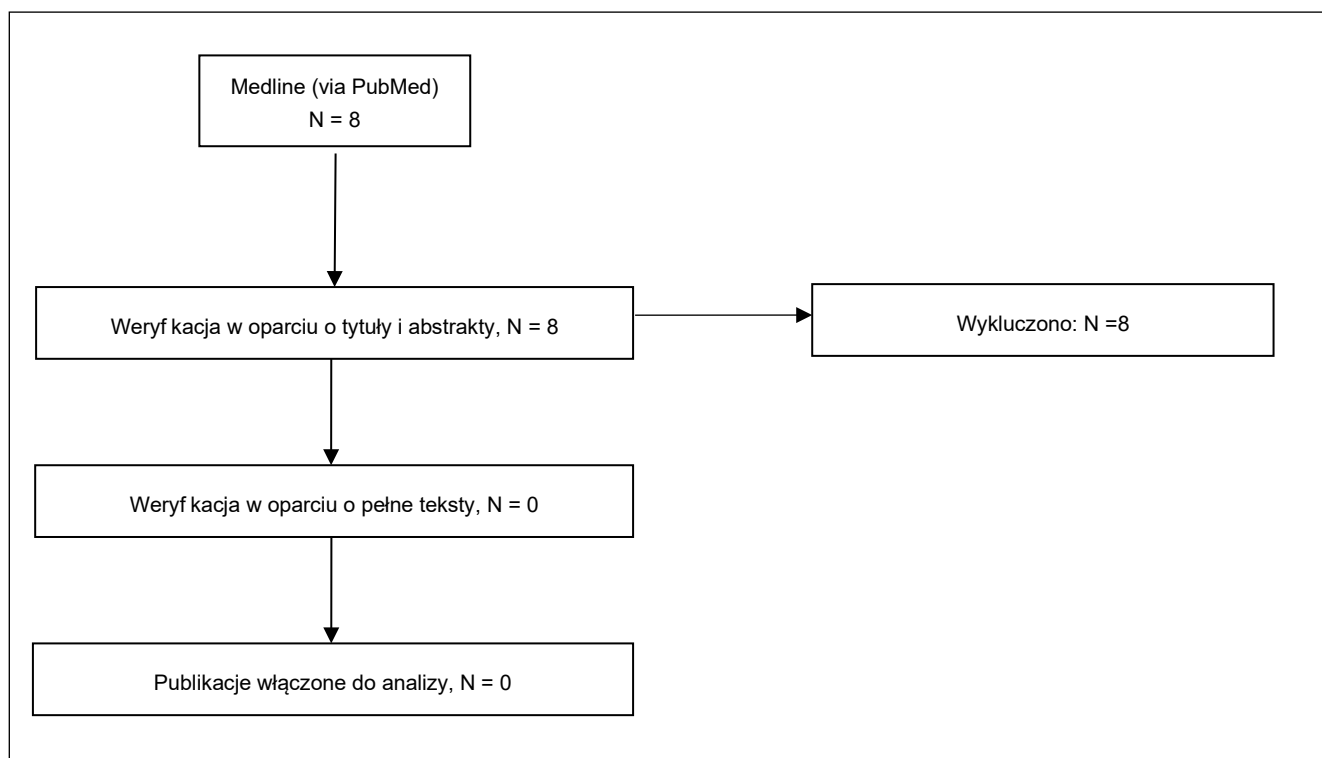
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Breyanzi OR lisocabtagene maraleucel	72
#2	(((cost) OR (Economic)) OR (Pharmacoeconomic)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 532 329
#3	#1 and #2	8

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Breyanzi



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych