



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

Ebvallo (tabelekleucel)

we wskazaniu:

w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.8.2023

Data ukończenia: 20.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania	13
2.2.2. Diagnostyka.....	13
2.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	19
3.5. Horizon scanning.....	20
3.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	20
3.7. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	20
3.8. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	22
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	24
4.1. Szacowanie wielkości populacji	24
4.1.1. Opis metodyki.....	24
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	26
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	27

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	28
5.1. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	28
5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
5.3. Opis badań	29
5.4. Kryteria populacji docelowej	31
5.5. Ocena jakości badań	34
5.5.1. Ocena jakości badań wg NICE	34
5.5.2. Opis komparatora	34
5.5.3. Opis punktów końcowych	34
5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania	35
5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	35
5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	35
5.6. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	35
6. OCENA SIŁY INTERWENCJI	36
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	36
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	38
6.3. Podsumowanie siły interwencji	42
7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	44
7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	44
7.1.1. Założenia	44
7.1.2. Dane wejściowe	44
7.1.3. Wyniki	45
7.2. Model farmakoekonomiczny	45
7.2.1. Metodyka	45
7.2.2. Założenia	46
7.2.3. Dane wejściowe	46
7.2.4. Wyniki	48
7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA	50
7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej	53
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	55
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	55
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	55
8.3. Niepewność dodatkowych danych	55

8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	55
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	55
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	55
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	56
9.1.	Populacja docelowa	56
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	56
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	56
10.	PIŚMIENNICTWO	57
11.	ZAŁĄCZNIKI	59
11.1.	EPAR Ebvallo – wybrane fragmenty	59
11.2.	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	60
11.3.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	62
11.4.	Strategie wyszukiwania	64
11.5.	Diagramy selekcji publikacji	66
11.6.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	67
11.6.1.	Opinie ekspertów klinicznych.....	67

WYKAZ SKRÓTÓW

AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AST IDCOP	A amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne (ang. <i>American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice</i>)
BHS	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. <i>British Society for Haematology</i>)
CHOP	cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response rate</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CTL	limfocyty T cytotoksyczne (ang. <i>cytotoxic T-lymphocyte</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DDR	odsetek trwałych odpowiedzi (ang. <i>durable response rate</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DSMO	dimetylosulfotlenek
EAPs	programy rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Programs</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr virus</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GvHD	przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IORA	niezależna komisja ds. oceny odpowiedzi onkologicznej (ang. <i>independent oncologic response adjudication</i>)
IPD	ang. <i>individual patient data</i>
ISS	zintegrowane podsumowanie bezpieczeństwa (ang. <i>integrated summary of safety</i>)
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MRI, RM	rezonans magnetyczny
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NCI-CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PASS	nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CHOP	rytuksymab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SOT	przeszczepienie narządów litych (ang. <i>solid organ transplantation</i>)
SOT-R	subgrupa z kohorty SOT po niepowodzeniu monoterapii rytuksymabem
SOT-R+C	subgrupa z kohorty SOT po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem i chemioterapią
TBR	czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TESAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment emergent serious adverse events</i>)
TK	tomografia komputerowa
TLV	szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
TR TEAE	zdarzenie niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związanego z przyjmowanym lekiem
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Ebvallo ($2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań 1ml), którego substancją czynną jest tabelekleucel, został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu rzadkiego rodzaju nowotworu zwanego potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną związaną z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV+ PTLD) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Ebvallo to produkt leczniczy służący do immunoterapii allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa EBV, która celuje w komórki zakażone EBV i eliminuje je w sposób podlegający restrzykcji HLA. Mechanizm działania produktu Ebvallo jest równoważny do tego, jaki wykazują endogenne limfocyty T krążące u dawców, od których pochodzi ten produkt leczniczy. Receptor limfocytów T każdej populacji komórek klonalnych zawartych w produkcie Ebvallo rozpoznaje peptyd EBV znajdujący się w kompleksie ze swoistą cząsteczką HLA na powierzchni komórek docelowych (restrykcyjny allel HLA) i umożliwia produktowi leczniczemu wywieranie cytotoksycznego działania na komórki zakażone EBV.

Ebvallo posiada status leku sierociego i został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.12.2022 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna z dodatnim wynikiem zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV+ PTLD) jest rzadkim i agresywnym hematologicznym nowotworem złośliwym, który może wystąpić po przeszczepieniu narządów litych lub komórek krwiotwórczych z powodu immunosupresji wywołanej w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Czynniki ryzyka są m. in.: zakażenie, stopień i czas trwania immunosupresji, wiek i rasa biorcy, rodzaj alloprzeszczepu i czynniki genetyczne. Zmiany wczesne mogą przebiegać bezobjawowo. Mogą również wystąpić objawy typowe dla chłoniaków, tj. gorączka, poty, utrata apetytu i spadek masy ciała. W postaciach późnych dominuje lokalizacja pozawęzłowa, głównie w przewodzie pokarmowym, ośrodkowym układzie nerwowym i płucach. W tych przypadkach w obrazie klinicznym dominują objawy narządowe, tj. zapalenie wątroby, płuc, biegunka, niedrożność przewodu pokarmowego, leukopenia, trombocytopenia czy anemia hemolityczna. PTLD ma zazwyczaj szybszy początek u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Czynniki wpływające na rokowanie to głównie wiek >60 lat, przeszczepienie narządów klatki piersiowej (płuco, serce) oraz brak odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w monoterapii. 2-letnie przeżycie pacjentów po SOT wynosi 50% i zaledwie 10% po braku odpowiedzi na wstępną terapię. Podobnie pacjenci po HCT z EBV-dodatnią PTLD, która jest oporna na wstępną terapię, mają niewielkie szanse na przeżycie z medianą OS wynoszącą 1,7 miesiąca.

Szacowana roczna zapadalność na EBV + PTLD w UE wynosi około 125-150 pacjentów po przeszczepieniu narządu litego i około 90-140 pacjentów w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Informacje zawarte w EPAR wskazują, że środki farmakologiczne wykorzystywane w ocenianym wskazaniu to chemioterapia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP); chemioterapia (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) + rytuksymab (R-CHOP).

W wyniku przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano interwencji zalecanych we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Nie odnaleziono żadnych stanowisk Rady Przejrzystości/ rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna i zakażenie wirusem Epsteina-Barr (tj. rytuksymab, rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią). Brak jest dotychczas rozpatrywanych podobnych technologii, które mogłyby być zastosowane w ocenianej populacji.

W Polsce refundacji w ocenianym wskazaniu nie podlega żadna substancja czynna.

Substancje czynne wskazane w wytycznych praktyki klinicznej oraz EPAR w leczeniu PTLD, które polegają refundacji (na dzień: 1 stycznia 2024 r.) we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej to:

- w refundacji aptecznej: prednizon;

- w programie lekowym: rytuksymab (B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08); B.75. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8));
- w ramach chemioterapii: cyklofosamid, etopozyd, karboplatyna, doksorubicyna, winkrystyna.

Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI) stanowi produkt rozliczeniowy (5.53.01.0000003) w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w ramach pakietu onkologicznego w hematologii oraz w ramach transplantologii klinicznej/ transplantologii klinicznej dla dzieci.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego, oceniana technologia może zastąpić dotychczas stosowane, nieskuteczne metody terapii. Należy zaznaczyć, że KK odniósł się jedynie do populacji po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i określił jej liczebność na 5 – 8 osób. Wskazał, że istotne jest, aby jak najszybciej wprowadzić efektywne leczenie, ponieważ zwłoka prowadzi do progresji choroby.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oszacowana została na 5 (1 – 11) osób rocznie. Z uwagi na liczne ograniczenia wynikające z metodyki badania oraz dawkowania ocenianej technologii założono, że pacjenci nie będą się kumulować i ich liczba będzie stała.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Ebvallo w monoterapii u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmowało chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana, oceniano w wielośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu ALLELE jest mała liczebność próby, brak danych dotyczących jakości życia oraz zakwalifikowanie całkowitego przeżycia jako drugorzędowego punktu końcowego badania.

Dodatkowo nieznaną czas obserwacji oraz liczba podanych cykli, jak również fakt, że badanie nie zostało zakończone, nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

ALLELE jest trwającym, wielośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem klinicznym 3 fazy z udziałem 43 pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z EBV+ PTLD, u których przeprowadzono przeszczepienie narządów litych (ang. *solid organ transplant*, SOT) lub przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic cell transplant*, HCT), a wcześniej zastosowane leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Pacjentów przydzielono do wcześniej zdefiniowanych kohort na podstawie typu przeszczepienia i niepowodzenia wcześniejszej terapii z powodu PTLD EBV+.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ALLELE (ATA129-EBV-302) nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG. W badaniu ALLELE nie oceniano również wpływu terapii produktem leczniczym Ebvallo na jakość życia pacjentów.

Mediana OS w kohorcie pacjentów po HCT nie została osiągnięta zarówno w pierwszym, jak i drugim punkcie odcięcia danych. Mediany OS wśród pacjentów po SOT-R i wśród pacjentów po SOT-R+C wyniosły 16,4 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12. miesiącu wśród pacjentów po HCT było równe 70,1%, a wśród pacjentów po SOT-R i SOT-R+C odpowiednio: 61,5% i 64,3%.

Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) w badaniu był zbliżony we wszystkich kohortach i był równy 50% w grupie pacjentów po przeszczepieniu komórek i 51,7% w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządu litego.

ORR został potwierdzony u 22 z 43 (51,2%) uczestników badania rejestracyjnego. Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 6 (42,9%) pacjentów po HCT i 6 (20,6%) pacjentów po SOT.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wyniosła 1 miesiąc w grupie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i 1,1 miesiąca w grupie pacjentów po SOT i niepowodzeniu leczenia chemioterapią i rytuksymabem. Odpowiedź na leczenie >6 miesięcy została zanotowana u 6 pacjentów po HCT, 4 po SOT-R i 4 po SOT-R+C. Mediana DOR w pierwszym momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. W drugim punkcie odcięcia mediana DOR w kohorcie HCT wyniosła 23 miesiące, a w podgrupie SOT po niepowodzeniu leczenia chemioterapią i rytuksymabem 15,2 miesiąca.

U 6 (42,9%) pacjentów po przeszczepieniu komórek oraz 10 (62,5%) po przeszczepieniu narządu łitego i niepowodzeniu terapii skojarzonej potwierdzona została progresja choroby. Mediana czasu do progresji (TTP) była równa 20,4 miesiąca w kohorcie HCT i 2,8 miesiąca w podgrupie SOT-R+C.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie EPAR Eballo wykazała, iż wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE) zostało potwierdzone u 96,1% całej populacji oraz 95,5% populacji chorującej na EBV+PTLD z obu badań. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 40 (58,8%) uczestników badań z EBV+PTLD oraz 56 (54,4%) wszystkich pacjentów badania rejestracyjnego i programu rozszerzonego dostępu łącznie. 25 (36,8%) pacjentów chorych na EBV+PTLD oraz 41 (39,8%) całej populacji badań ALLELE i EBV-CTL-201 doświadczyło jakiegokolwiek TEAE związanego z leczeniem (TR). U odpowiednio 10,3% i 10,7% osób TR TEAE zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Najczęściej występujące TR TEAE to: gorączka, zmęczenie, niedociśnienie i nudności, a następnie zmniejszenie liczby neutrofilii i biegunka.

TEAE prowadzące do zgonu oraz dyskontynuacji leczenia w badaniu stwierdzono u 10 (14,7%) i 16 (23,5%) chorych na PTL+EBV oraz 15 (14,6%) i 22 (21,4%) wszystkich pacjentów badania rejestracyjnego i rozszerzonego dostępu. Nie odnotowano zgonów spowodowanych TR TEAE. 1 pacjent w badaniu EBV-CTL-201 zaprzestał przyjmowania leczenia w wyniku TR TEAE.

W badaniu ALLELE 23 z 43 (53,3%) uczestników badania rejestracyjnego doświadczyło jakiegokolwiek TESAE, w tym: 15 (51,7%) pacjentów kohorty SOT oraz 8 (57,1%) pacjentów kohorty HCT. Najczęściej występujące (>5% przypadków) ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały zaobserwowane wśród całej populacji badania rejestracyjnego to: progresja choroby (18,6%), sepsa (11,6%), ostre uszkodzenie nerek, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa oraz wymioty (po 7%). Łącznie u 4 uczestników (9,3%) wystąpiło ciężkie zdarzenie powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowanym lekiem.

Uwagi Analityków:

W opinii analityków znacznym ograniczeniem wnioskowania w zakresie skuteczności ocenianej technologii jest fakt, iż jedynym punktem końcowym, dla którego przedstawione zostały wyniki dla wszystkich pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego, tj. 29 pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego (kohorta SOT) oraz 14 pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (kohorta HCT), jest wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR). Wyniki analizy skuteczności zawarte w EPAR Eballo przedstawione zostały dla dwóch punktów odcięcia danych (07.05.2021 i 05.11.2021 r.). Jedynie wyniki kohorty HCT zostały przedstawione dla obydwu punktów odcięcia. W kohorcie SOT, w pierwszym punkcie odcięcia (07.05.2021) zawarte są wyniki jedynie dla podgrupy SOT-R, a w drugim punkcie odcięcia (05.11.2021) jedynie dla podgrupy SOT-R+C.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie badania w kohorcie HCT wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **1,15** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,54** LY;
- w wariancie optymistycznym: **1,92** LY.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie badania w podgrupie SOT-R+C wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **0,77** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,20** LY;
- w wariancie optymistycznym: **1,64** LY.

Przyjęcie wszystkich założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne ALLELE było badaniem jednoramiennym), Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii lekiem Ebvallo w czasie odpowiadającym liczbie podań w głównym badaniu rejestracyjnym na jednego pacjenta wyniósł w wariancie minimalnym [redacted], a w wariancie maksymalnym [redacted].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej publikacji z zakresu analizy ekonomicznej dotyczącej leku Ebvallo. W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono informację o jednej zakończonej analizie ekonomicznej dla ocenianej technologii wykonanej przez HAS. Obliczony przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wyniósł 367 590 EUR/QALY (\approx 1,6 mln PLN/QALYG), natomiast ICER = 287 822 EUR/LYG (\approx 1,3 mln PLN/LYG). Z kolei uzyskane lata życia w porównaniu ze standardową opieką zdrowotną były równie 1,96 LYG, natomiast lata życia skorygowane o jakość to 1,54 QALYG. Wyniki odnoszące się do użyteczności zdrowia zostały zakwestionowane przez francuską agencję ze względu na niską jakość danych źródłowych.

Wykonano również wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii. Odnaleziono trzy, z czego 2 były pozytywne. W rekomendacji pozytywnej z Francji (HAS) zwraca się głównie uwagę na to, iż PDLT+EBV stanowi poważną, rzadką i wyniszczającą chorobę oraz brak odpowiedniej opcji terapeutycznej w jej leczeniu. Ponadto według HAS lek Ebvallo został uznany za innowacyjny, gdyż zapewnia nowe możliwości zarządzania chorobą oraz stanowi zaspokojenie potrzeby zdrowotnej w sytuacji, gdy immunochemioterapia lub chemioterapia nie są wystarczająco skuteczne. Z drugiej strony ocena ekonomiczna tabelkleucelu budziła jedno zasadnicze, 3 poważne i 6 drobnych zastrzeżeń. Dotyczyły one źródeł danych dotyczących jakości życia wykorzystanych w analizie referencyjnej oraz trafności i wiarygodności metod zaproponowanych w celu oszacowania wyników użyteczności dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia po progresji (PPS). W Niemczech produkt leczniczy Ebvallo również uzyskał pozytywną rekomendację. Jako uzasadnienie podano, iż dodatkowa korzyść zdrowotna jest uważana za udowodnioną poprzez przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianej technologii. Roczny koszt terapii Ebvallo oszacowany przez G-BA wyniósł 535 500 EUR – 2 142 000 EUR (\approx 2,3 mln PLN – 9,6 mln PLN). W przypadku NICE zakończono ocenę nie wydając żadnej rekomendacji ze względu na brak przedstawienia przez wnioskodawcę dostatecznych dowodów na skuteczność leku. Agencja HTA z Niderlandów, Zorginstituut Nederland, jest w trakcie oceny produktu leczniczego Ebvallo i ich rekomendacja refundacyjna nie została jeszcze opublikowana.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie jednoramienne – brak komparatora (ze względu na brak danych dotyczących przebiegu tej rzadkiej choroby w zróżnicowanej populacji, brak komparatora uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji).
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (najdłuższa mediana czasu obserwacji wynosiła 14,1 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*) – badanie nie było przeprowadzane w Polsce.

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (5) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego.

- Badanie rejestracyjne ALLELE (ATA129-EBV-302) jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.

-
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
 - Koszt terapii lekiem Ebvallo na jednego pacjenta oszacowano na [] w wariantcie minimalnym oraz [] w wariantcie maksymalnym.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: brak.
- Chorzy na EBV+PTLD po przeszczepieniu narządów litych (SOT): przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 30,91. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tablekleucelu wyniosłyby 28,42, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,45. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 2,49, a przy braku leczenia 1,46. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 1,04, co stanowi ok. 3% zyskanych lat życia.
- Chorzy na EBV+PTLD po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT): przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 30,91. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tablekleucelu wyniosłyby 27,61, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 29,91. Przewidywane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 3,30. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 2,29, co stanowi ok. 7% zyskanych lat życia.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących skuteczności ocenianej technologii.
 - W badaniu ALLELE nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Ebvallo na jakość życia pacjentów.
 - Mediana OS w kohorcie pacjentów po HCT nie została osiągnięta. Mediany OS wśród pacjentów po SOT-R i wśród pacjentów po SOT-R+C wyniosły 16,4 miesiąca.
 - Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 42,9% pacjentów po HCT i 20,6% pacjentów po SOT.
- Bezpieczeństwo:
 - TEAE prowadzące do zgonu: 14,7%; SAE: 58,8%.
 - Najczęstsze TESAE: progresja choroby (18,6%), sepsa (11,6%), ostre uszkodzenie nerek, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa oraz wymioty (po 7%).

3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie III fazy, ocenione na 5/8 pkt. wg narzędzia NICE.
- Do głównych ograniczeń badania należy: brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym, nieznaną horyzont czasowy obserwacji, który nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

4. Wielkość populacji docelowej

-
- Nowe przypadki rocznie: 5 (1 – 11).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 5 (1 – 11) osobo-lat.
 - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 5 (1 – 11) osobo-lat.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ebvallo 2,8 × 10 ⁷ – 7,3 × 10 ⁷ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań 1ml. GTIN 03573994007258
Substancja czynna	tabelekleucel
Oceniane wskazanie	W monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali 3 co najmniej jedną wcześniejszą terapię. U pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana. Kod ICD-10: D47, D47.9. Kod ICD-11: 2B32, 2B32.2, 2B32.3, 2B32.Y, 2B32.Z. Kod ORPHA: 70568.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Leczenie polega na podaniu szeregu dawek we wstrzyknięciach zawierających dyspersję żywotnych limfocytów T w jednej lub kilku fiolkach. Zalecana dawka produktu Ebvallo zawiera 2 × 10 ⁶ żywotnych limfocytów T na kilogram masy ciała pacjenta. Produkt leczniczy jest podawany przez wiele 35-dniowych cykli, w trakcie których pacjenci otrzymują produkt Ebvallo w 1., 8. i 15. dobie cyklu, a następnie są obserwowani do 35. dnia. Odpowiedź na leczenie oceniana jest około 28. dnia. Liczba cykli podawania produktu leczniczego zależy od odpowiedzi na leczenie. W razie nieuzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi pacjentom można podać inną, dostępną serię produktu Ebvallo z inną restrykcją HLA (maksymalnie do 4 różnych restrykcji).
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Ebvallo to produkt leczniczy służący do immunoterapii allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa EBV, która celuje w komórki zakażone EBV i eliminuje je w sposób podlegający restrykcji HLA. Mechanizm działania produktu Ebvallo jest równoważny do tego, jaki wykazują endogenne limfocyty T krążące u dawców, od których pochodzi ten produkt leczniczy. Receptor limfocytów T każdej populacji komórek klonalnych zawartych w produkcie Ebvallo rozpoznaje peptyd EBV znajdujący się w kompleksie ze swoistą cząsteczką HLA na powierzchni komórek docelowych (restrykcyjny allel HLA) i umożliwia produktowi leczniczemu wywieranie cytotoksycznego działania na komórki zakażone EBV.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa, kod ATC: L01XL09.
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/16/1627 z 21.03.2016 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	16.12.2022 r. Ebvallo 2,8 × 10 ⁷ – 7,3 × 10 ⁷ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań 1 ml – EU/1/22/1700/001.
Podmiot odpowiedzialny	<u>Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej:</u> Charles River Laboratories, Inc. 4600 E. Shelby Drive, Suite 108 Memphis, TN 38118 Stany Zjednoczone <u>Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:</u> PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION Parc industriel de la Chartreuse 81100 Castres Francja

Źródło: Opracowane własne AOTMiT na podstawie: ChPL Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.07.2023].

Tabelekleucel jest substancją czynną wykorzystywaną w terapii zaawansowanej, składającej się z komórek układu odpornościowego zwanych limfocytami T, które zostały pobrane od dawcy (allogeniczne). Komórki T

są najpierw mieszane z innym rodzajem białych krwinek w układzie odpornościowym (komórkami B) od tego samego dawcy, który jest zakażony wirusem Epsteina-Barr, aby komórki T nauczyły się rozpoznawać zakażone komórki B. Komórki T są następnie hodowane w celu zwiększenia ich liczby. Po podaniu leku pacjentowi oczekuje się, że limfocyty T zaatakują i zabiją własne zakażone limfocyty B, pomagając w ten sposób kontrolować nowotwory związane z wirusem EBV. Produkt leczniczy Ebvallo stanowi pierwszą terapię w leczeniu potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej z zakażeniem wirusa Epsteina-Barra.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Ebvallo są nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: dimetylosulfotlenek, albuminę ludzką z surowicy, sól fizjologiczną buforowaną fosforanami.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Brak informacji w ChPL.

Uwagi Analityków:

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

- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie aktywności AST (aminotransferazy asparaginianowej) i ALT (aminotransferazy alaninowej);
- oznaczenie poziomu bilirubiny całkowitej;
- wykonanie PET-CT z 18F-deoksyglukozą (w przypadku przeciwwskazań do wykonania PET – wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI, RM));
- wykonanie tomografii komputerowej głowy (TK) i/lub rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu/rdzenia kręgowego – u pacjentów z chorobą OUN;
- wykluczenie ciąży.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego¹ świadczeniami gwarantowanymi są następujące badania obrazowe:

- PET z zastosowaniem 18-deoksyglukozy – we wskazaniach onkologicznych;
- Tomografia Komputerowa głowy;
- Rezonans magnetyczny m.in.: RM mózgu i pnia mózgu, RM głowy, RM kończyny górnej, RM kończyny dolnej, RM klatki piersiowej, RM serca, RM kręgosłupa lub kanału kręgowego, RM kanału rdzeniowego, RM jamy brzusznej, RM jamy brzusznej lub miednicy małej.

2.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ebvallo, pacjentów podczas leczenia tabletkulecelem należy monitorować pod kątem:

- występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji typu „*tumour flare*”, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia;
- przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD), tj. wysypka skórna, nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych we krwi, żółtaczka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce;
- przedmiotowych i podmiotowych objawów odrzucenia przeszczepionych narządów litych;
- objawów przedmiotowych i podmiotowych odrzucenia przeszczepu szpiku kostnego;

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001520/O/D20131520.pdf> [dostęp: 18.01.2024].

-
- przedmiotowych i podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS), tj. gorączka, dreszcze, niedociśnienie i niedotlenienie;
 - przedmiotowych i podmiotowych objawów zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), tj. zaburzenie świadomości, dezorientacja, drgawki i obrzęk mózgu;
 - monitorowanie przez co najmniej 1 godzinę po podaniu pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z podaniem wlewu;
 - objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń po zakończeniu leczenia.

2.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Ebvallo ($2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań 1ml), którego substancją czynną jest tabelekleucel, został zarejestrowany we wskazaniu: w leczeniu rzadkiego rodzaju nowotworu zwanego potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną związaną z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV+ PTLD) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Ebvallo to produkt leczniczy służący do immunoterapii allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa EBV, która celuje w komórki zakażone EBV i eliminuje je w sposób podlegający restrykcji HLA. Mechanizm działania produktu Ebvallo jest równoważny do tego, jaki wykazują endogenne limfocyty T krążące u dawców, od których pochodzi ten produkt leczniczy. Receptor limfocytów T każdej populacji komórek klonalnych zawartych w produkcie Ebvallo rozpoznaje peptyd EBV znajdujący się w kompleksie ze swoistą cząsteczką HLA na powierzchni komórek docelowych (restrykcyjny allel HLA) i umożliwia produktowi leczniczemu wywieranie cytotoksycznego działania na komórki zakażone EBV.

Ebvallo posiada status leku sierocego i został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.12.2022 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: D47 Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych; D47.9 Inne nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony.

ICD-11: 2B32 Zaburzenia limfoproliferacyjne związane z niedoborem odporności (*2B32 Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders*), 2B32.2 Zaburzenia limfoproliferacyjne po przeszczepieniu narządów, mononukleozą zakaźną (*2B32.2 Post-transplant lymphoproliferative disorder, Infectious mononucleosis-like*), 2B32.3 Polimorficzna choroba limfoproliferacyjna po przeszczepie narządu (*2B32.3 Polymorphic post-transplant lymphoproliferative disorder*), 2B32.Y Inne określone zaburzenia limfoproliferacyjne związane z niedoborem odporności (*2B32.Y Other specified immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders*) 2B32.Z Zaburzenia limfoproliferacyjne związane z niedoborem odporności, nieokreślone (*2B32.Z Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, unspecified*).

Kod ORPHA: 70568 Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna – grupa rzadkich zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z niedoborem odporności, charakteryzujących się proliferacją limfoidalną lub plazmocytańską rozwijającą się w wyniku immunosupresji u biorcy przeszczepu narządów litych lub komórek macierzystych; grupa ta obejmuje niewyniszczające poprzyszczepowe zaburzenia limfoproliferacyjne (PTLD), polimorficzne PTLD, monomorficzne PTLD i PTLD przypominające klasycznego chłoniaka Hodgkina. Pacjenci mogą mieć więcej niż jeden typ PTLD w jednej lub w różnych lokalizacjach. Najczęściej zajętymi miejscami są węzły chłonne, przewód pokarmowy, płuca i wątroba, chociaż choroba może wystąpić niemal w każdym miejscu w organizmie. U biorców przeszczepów narządów litych PTLD może również obejmować alloprzeszczep².

Etiologia^{3,4}

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna z dodatnim wynikiem zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV + PTLD) jest rzadkim i agresywnym hematologicznym nowotworem złośliwym, który może wystąpić po przeszczepieniu narządów litych (ang. *solid organ transplantation*, SOT) lub przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic cell transplantation*, HCT) z powodu immunosupresji wywołanej w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu.

Czynnikami ryzyka są m. in.: zakażenie, stopień i czas trwania immunosupresji, wiek i rasa biorcy, rodzaj alloprzeszczepu i czynniki genetyczne.

Rozpoznanie^{5,6}

Podstawę rozpoznania PTLD stanowią badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub wycinka zajętego narządu i wykazanie procesu limfoproliferacyjnego u biorcy przeszczepu. Rozpoznanie PTLD po allo-HCT ustala się na podstawie oceny liczby kopii EBV DNA i obecności objawów klinicznych (zwykle uszkodzenia narządowego).

² Orphanet.

³ EPAR Eballo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eballo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.07.2023].

⁴ PTOK 2020

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.16.%20Potransplantacyjne_choroby_limfoproliferacyjne_200520.pdf [dostęp: 10.07.2023].

⁵ EPAR Eballo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eballo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.07.2023].

⁶ EPAR Eballo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eballo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.07.2023].

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie^{7,8,9,10}

Zmiany wczesne mogą przebiegać bezobjawowo. Pojawiające się objawy są zwykle spowodowane zakłóceniem funkcji zajętych narządów. Mogą również wystąpić objawy typowe dla chłoniaków, tj. gorączka, poty, utrata apetytu i spadek masy ciała. W postaciach późnych dominuje lokalizacja pozawęzłowa, głównie w przewodzie pokarmowym, ośrodkowym układzie nerwowym i płucach. W tych przypadkach w obrazie klinicznym dominują objawy narządowe, tj. zapalenie wątroby, płuc, biegunka, niedrożność przewodu pokarmowego, leukopenia, trombocytopenia czy anemia hemolityczna. PTLD ma zazwyczaj szybszy początek u pacjentów po HCT.

Czynniki wpływające na rokowanie to głównie: wiek >60 lat, przeszczepienie narządów klatki piersiowej (płuco, serce) oraz brak odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w monoterapii.

Częstość występowania EBV-dodatniego PTLD jest stosunkowo niska, ale wiąże się ze znacznym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności, z 2-letnim przeżyciem dla pacjentów po SOT wynoszącym 50% i zaledwie 10% po braku odpowiedzi na wstępną terapię. Podobnie pacjenci z HCT z EBV-dodatnią PTLD, która jest oporna na wstępną terapię, mają niewielkie szanse na przeżycie z medianą OS wynoszącą zaledwie 1,7 miesiąca.

Epidemiologia^{11,12,13}

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Ebvallo szacowana roczna zapadalność na EBV + PTLD w UE wynosi około 125–150 pacjentów po przeszczepieniu narządu litego i około 90-140 pacjentów w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Najczęściej PTLD po SOT stwierdza się po przeszczepieniu wielu organów (12–20%), jelit (20–30%), płuc (6–10%), serca (3–5%), wątroby (2–3%), nerki i trzustki (2–3%) i najrzadziej nerki (1,5–2,5%). EBV + PTLD rozwija się u mniej niż 1% biorców komórek krwiotwórczych bez czynników ryzyka i ponad 10% biorców z kilkoma czynnikami ryzyka.

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR:

Druga linia leczenia:

- terapia komórkowa (przetoczenie limfocytów dawcy lub limfocytów T cytotoksycznych (ang. *cytotoxic T-lymphocyte*, CTL));
- chemioterapia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP);
- chemioterapia (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) + rytuksymab (R-CHOP).

Stosowanie przetoczenia limfocytów dawcy w przypadku EBV+PTLD nie jest zalecane w najnowszych wytycznych NCCN dotyczących leczenia chłoniaków niezziarniczych.

Wg PTOK:

Nie istnieją rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku opornych postaci PTLD. Grupa niemiecka w przypadku oporności na leczenie lub wznowy wczesnych PTLD z dodatnim antygenem limfocytów B CD20 stosuje schemat R-CE złożony z rytuksymabu, karboplatyny i etopozydu, o ile chory kwalifikuje się do chemioterapii. W przypadku wznów późnych stosowane jest leczenie podobne jak w pierwszej linii, tj. z zastosowaniem monoterapii rytuksymabem lub schematu chemioterapii (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) i rytuksymabu.

⁷ EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.07.2023].

⁸ PTOK 2020

http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.16.%20Potransplantacyjne_choroby_limfoproliferacyjne_200520.pdf [dostęp: 10.07.2023].

⁹ U.D.Allen et al., *Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*, . Clin Transplant. 2019;33:e13652. <https://doi.org/10.1111/ctr.13652>

¹⁰ S. Shahid, S. E. Prockop, *Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: beyond chemotherapy treatment*, Cancer Drug Resist 2021;4:646-64, <https://dx.doi.org/10.20517/cdr.2021.34>

¹¹ EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 11.07.2023].

¹² PTOK 2020

http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.16.%20Potransplantacyjne_choroby_limfoproliferacyjne_200520.pdf [dostęp: 11.07.2023].

¹³ L.Liu, Q. Liu, S.Feng, *Management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, Ther. Adv. Hematol. 2020, 11: 1–15 DOI: 10.1177/ 2040620720910964.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- przeglądarka Google;

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, PTT (<https://p-t-t.org/>);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT (<https://pthit.pl/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- The European Society for Organ Transplantation, ESOT (<https://esot.org/>);
- The European Hematology Association, EHA (<https://ehaweb.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- American Society of Transplantation, AST (<https://www.myast.org/>);
- The American Society of Hematology, ASH (<https://www.hematology.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2023 r., aktualizację przeprowadzono 18.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej miał na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie odnoszą się do ocenianej technologii, tj. tabletkleucelu.

Jedynie zalecenia PTOK z 2020 r. zawierają rozróżnienie leczenia ze względu na rodzaj przeszczepu, tj. po przeszczepieniu narządów litych (SOT) lub przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne (AST IDCOP) oraz Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (BHS) opublikowały zalecenia postępowania w przypadku potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej po przeszczepie narządów litych. W rekomendacjach NCCN dotyczących chłoniaków z komórek B wskazane zostały opcje terapeutyczne w leczeniu PTLD bez wyodrębnienia rodzaju przeszczepu.

Wytyczne PTOK z 2020 roku zawierają stwierdzenie, iż nie istnieją rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku opornych postaci PTLD. W polskich zaleceniach znajduje się jednak informacja o stosowaniu we wznowach wczesnych schematu R-CE (rytuksymabu, karboplatyny i etopozydu), o ile chory kwalifikuje się do chemioterapii. W przypadku wznów późnych stosowane jest leczenie podobne jak w pierwszej linii (stosowanie rytuksymabu (R) R-CHOP (cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, prednizonu)). Zalecenia PTOK wskazują, że leczenie przeciwwirusowe nie jest wskazane wśród pacjentów chorych na PTLD + EBV (siła zalecenia w przypadku SOT: IIID; siła zalecenia w przypadku HSCT: II E).

Zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Hematologicznego z 2021 r. również wskazują na brak danych prospektywnych, które mogłyby stanowić podstawę do określenia standardu leczenia w przypadku nawrotowej lub opornej PTLD. BHS podaje jednak informację o zastosowaniu R-CHOP w przypadku braku odpowiedzi po zastosowaniu rytuksymabu. W nawrotowej lub opornej na leczenie potransplantacyjnej chorobie proliferacyjnej należy rozważyć terapię z wykorzystaniem celowanych na EBV limfocytów T cytotoksycznych (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna).

Wytyczne AST IDCOP z 2019 r. rekomendują monoterapię rytuksymabem jako kolejną linię leczenia w przypadku progresji PTLD po redukcji immunosupresji (siła zalecenia: silne). Dodatkowo u dzieci z EBV+PTLD wskazywane jest zastosowanie niskich dawek cyklofosfamidu i prednizonu oraz rytuksymabu (siła zalecenia: silne).

W wytycznych NCCN z 2023 r. wskazywane opcje terapeutyczne monomorficznej i polimorficznej postaci PTLD to: monoterapia rytuksymabem; R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon+ rytuksymab); RCEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna + rytuksymab); RCEOP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, winkrystyna + rytuksymab); RCVP (cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna + rytuksymab) (siła zalecenia 2A).

Wniosek:

W wyniku przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano interwencji zalecanych we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barra z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Ebvallo i substancja czynna tabletkleucel nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W wyniku wyszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji Prezesa AOTMiT i stanowisk Rady Przejrzystości. Odnaleziono jednak opinię Rady Przejrzystości związaną z zakażeniem wirusem Epsteina-Barra, którą przedstawia Tabela 2. Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące zakażenia wirusem EBV obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące zakażenia wirusem EBV obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
walgancyklowir				
052/2016 051/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Epsteina-Barra po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/052/ORP_U_3_45_160125_opinia_38_valganciclovirum_off_label.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)” (Data ważności opinii: 25.01.2019 r.)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT była jedna substancja czynna: walgancyklowir. Ocena ta dotyczyła jednak bardziej ogólnej w stosunku do ocenianej populacji, tj. leczenie zakażenia wirusem Epsteina-Barra po transplantacji narządów lub szpiku.

Nie odnaleziono żadnych stanowisk Rady Przejrzystości/ rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna i zakażenie wirusem Epsteina-Barra (tj. ertyksymab, ertyksymab w skojarzeniu z chemioterapią).

Podsumowując, brak jest dotychczas rozpatrywanych podobnych technologii, które mogłyby być zastosowane w ocenianej populacji.

Uwagi Analityków:

Zgodnie z informacjami zawartymi w Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczących potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych z 2020 r. leki przeciwwirusowe, tj. gancyklowir, nie są rutynowo stosowane, hamują bowiem jedynie proliferację wirusa, nie hamują zaś proliferacji komórek B. W związku z tym, walgancyklowir nie będzie stanowił skutecznej opcji alternatywnej w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie nawrotowej lub opornej PTLD+EBV.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

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

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane 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:
 - przetoczenie limfocytów dawcy lub limfocytów T cytotoksycznych;
 - chemioterapia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP);
 - chemioterapia (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) + rytuksymab (R-CHOP).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - R-CE (rytuksymab, karboplatyna i etopozyd);
 - rytuksymab;
 - R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
 - cyklofosfamid, prednizon oraz rytuksymab (u pacjentów pediatrycznych);
 - R-CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna + rytuksymab);
 - R-CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, winkrystyna + rytuksymab);
 - R-CVP (cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna + rytuksymab).
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: tablekleucel.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.¹⁴, we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
 - prednizon;
- w programie lekowym:
 - rytuksymab (B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08); B.75. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8));
- w ramach chemioterapii:
 - rytuksymab;
 - cyklofosfamid;
 - etopozyd;
 - karboplatyna;
 - doksorubicyna;
 - winkrystyna.

Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI) stanowi produkt rozliczeniowy (5.53.01.0000003) w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne¹⁵, w ramach pakietu onkologicznego w hematologii oraz w ramach transplantologii klinicznej/ transplantologii klinicznej dla dzieci.

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 17.01.2024].

¹⁵ Zarządzenie Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.) https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 13.02.2024].

3.5. Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 14.07.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „*Hematologic Cancer*”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „*Epstein Barr Virus (EBV)*”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszane lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 1 produkt leczniczy – Ebvallo, który stanowi przedmiot niniejszego opracowania.

3.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź: od prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Szczegóły przedstawiono w załączniku 11.6. Poniżej zestawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Konsultant Krajowy odniósł się wyłącznie do pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Zaznaczył, że nie posiada wiedzy na temat pacjentów po przeszczepieniach narządów unaczynionych. Wielkość populacji, kwalifikująca się do leczenia ocenianą technologią została oszacowana na 5 – 8 osób (jedynie pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych).

Jako opcje terapeutyczne dla wnioskowanego wskazania zostały wymienione: redukcja immunosupresji, infuzja limfocytów dawcy oraz rytuksymab + chemioterapia. W opinii KK, żadna z powyższych opcji stosowanych w drugiej linii leczenia nie jest skuteczna, a wprowadzenie ocenianej technologii zastąpi obecne metody terapii. Wskazano, że istotne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia, gdyż zwłoka powoduje progresję choroby. Droga podania leku nie ma zasadniczego znaczenia. W postaci zaawansowanej choroby, optymalną drogą podania jest droga dożylna.

Oszacowany przez KK, najbardziej prawdopodobny, średni czas trwania leczenia ocenianą technologią wyniósł 3 cykle po 3 podania leku (zgodnie z zaleceniem producenta). Prof. Styczyński określił, że należy monitorować przeżycie, wyleczenie, częściową remisję oraz poprawę jakości życia, a kontrola powinna być wykonywana po każdym podanym cyklu tj. co 1+28 dni od rozpoczęcia leczenia. Niezbędne badania do wykonania, jakie zostały wskazane przez KK, to USG lub TK (w niektórych przypadkach mogą być inne badania np. MRI, PET) oraz wiramia EBV-DNA. Określono, że kryterium przerwania leczenia jest zazwyczaj nietolerancja leku, ciężkie objawy niepożądane lub progresja choroby. Z kolei zaproponowany czas długoterminowego *follow-up* to 6 miesięcy i/lub 1 rok oraz dodatkowo: 2, 3, 5 lat. Jako uzasadnienie podano, są to terminy istotne dla chorób o charakterze nowotworowym, szybko rozwijających się.

3.7. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

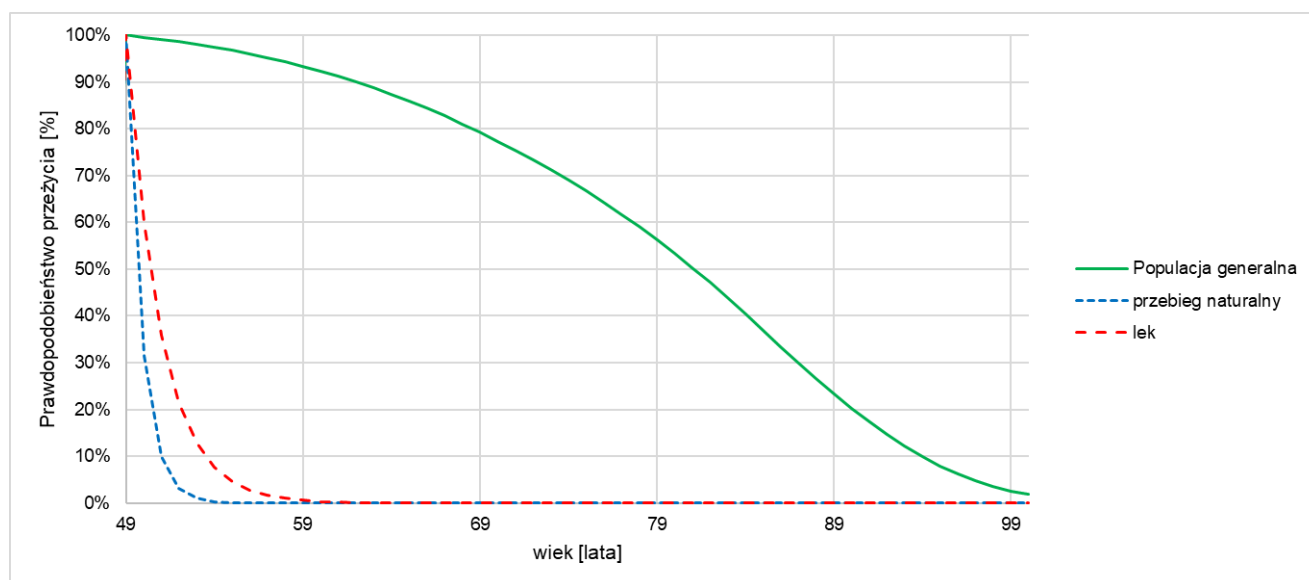
Chorzy na EBV+PTLD po przeszczepieniu narządów litych (SOT)

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 15,46. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tablekleucelu wyniosłyby 12,96, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 14,00. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosłyby 2,49, a przy braku leczenia 1,46. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 1,04, co stanowi ok. 7% zyskanych lat życia.

Tabela 3. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) – pacjenci z EBV+PTLD po SOT

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Przebieg naturalny
Przewidywane lata życia (LY)	15,46	2,49	1,46
Utracone lata życia związane z chorobą	-	12,96	14,00
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	1,04	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	7%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz przebiegu naturalnego (EBV+PTLD po SOT)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

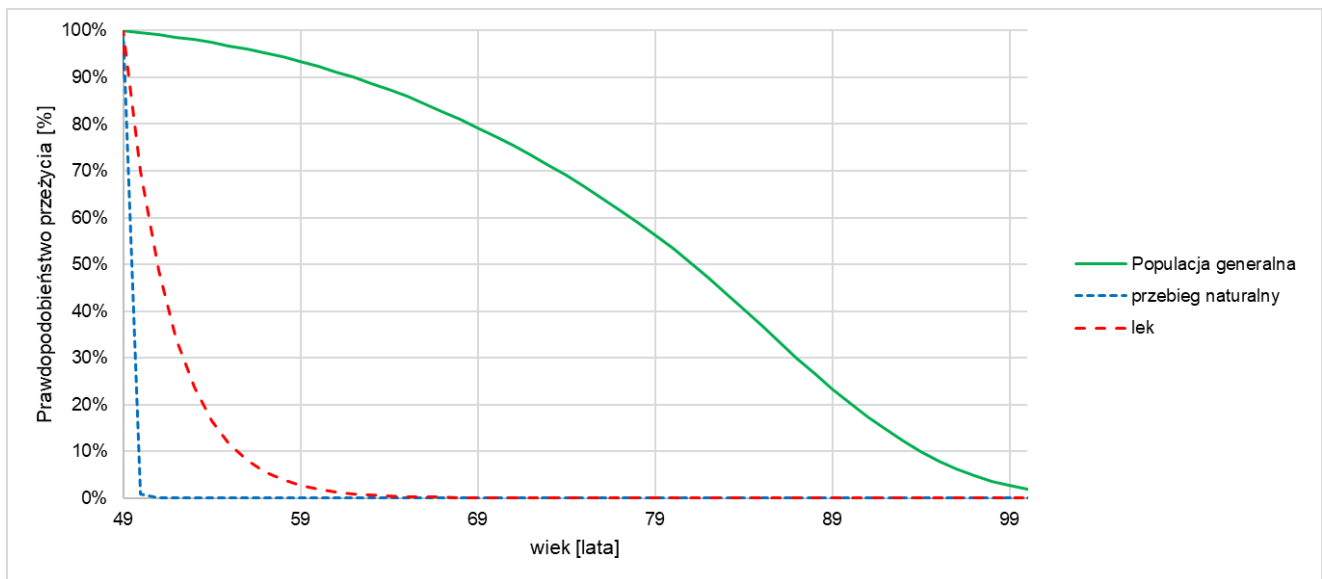
Chorzy na EBV+PTLD po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT)

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 15,46. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii, tj. tabletkleucelu wynosiłyby 12,16, a oszacowane utracone lata życia w przypadku przebiegu naturalnego wyniosłyby 14,45. Przewidywane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 3,30. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do przebiegu naturalnego byłyby równe 2,29, co stanowi ok. 15% zyskanych lat życia.

Tabela 4. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) – pacjenci z EBV+PTLD po HCT

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Przebieg naturalny
Przewidywane lata życia (LY)	15,46	3,30	1,01
Utracone lata życia związane z chorobą	-	12,16	14,45
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	2,29	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	15%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 2. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji ogólnej, ocenianej interwencji oraz przebiegu naturalnego (EBV+PTLD po HCT)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawione przez analityków Agencji oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej zostało oparte głównie na podstawie dostępnych wyników OS w badaniu rejestracyjnym, więc jest obarczone znacznymi ograniczeniami. W związku z przyjętymi założeniami, wyniki przewidywanych lat życia z zastosowaniem ocenianej interwencji oraz zyskane lata życia w porównaniu do przebiegu naturalnego mogą być przeszacowane i w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszych wartości LY i LYG.

3.8. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna z dodatnim wynikiem zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV + PTLD) jest rzadkim i agresywnym hematologicznym nowotworem złośliwym, który może wystąpić po przeszczepieniu narządów litych lub komórek krwiotwórczych z powodu immunosupresji wywołanej w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Czynniki ryzyka są m. in.: zakażenie, stopień i czas trwania immunosupresji, wiek i rasa biorcy, rodzaj alloprzeszczepu i czynniki genetyczne. Zmiany wczesne mogą przebiegać bezobjawowo. Mogą również wystąpić objawy typowe dla chłoniaków, tj. gorączka, poty, utrata apetytu i spadek masy ciała. W postaciach późnych dominuje lokalizacja pozawęzłowa, głównie w przewodzie pokarmowym, ośrodkowym układzie nerwowym i płucach. W tych przypadkach w obrazie klinicznym dominują objawy narządowe, tj. zapalenie wątroby, płuc, biegunka, niedrożność przewodu pokarmowego, leukopenia, trombocytopenia czy anemia hemolityczna. PTLD ma zazwyczaj szybszy początek u pacjentów po HCT. Czynniki wpływające na rokowanie to głównie wiek >60 lat, przeszczepienie narządów klatki piersiowej (płuco, serce) oraz brak odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w monoterapii.

Szacowana roczna zapadalność na EBV + PTLD w UE wynosi około 125-150 pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego i około 90-140 pacjentów w przypadku przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Informacje zawarte w EPAR wskazują, że środki farmakologiczne wykorzystywane w ocenianym wskazaniu to chemioterapia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP); chemioterapia (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) + rytuksymab (R-CHOP).

W wyniku przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano interwencji zalecanych we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Nie odnaleziono żadnych stanowisk Rady Przejrzystości/ rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna i zakażenie wirusem Epsteina-Barr (tj. rytuksymab, rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią). Brak jest dotychczas rozpatrywanych podobnych technologii, które mogłyby być zastosowane w ocenianej populacji.

W Polsce refundacji w ocenianym wskazaniu nie podlega żadna substancja czynna.

Substancje czynne wskazane w wytycznych praktyki klinicznej oraz EPAR w leczeniu PTLD, które podlegają refundacji we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej to:

- w refundacji aptecznej: prednizon;
- w programie lekowym: rytuksymab (B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10:M05, M06, M08); B.75. Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8));
- w ramach chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, karboplatyna, doksorubicyna, winkrystyna.

Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI) stanowi produkt rozliczeniowy (5.53.01.0000003) w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w ramach pakietu onkologicznego w hematologii oraz w ramach transplantologii klinicznej/ transplantologii klinicznej dla dzieci.

Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Jana Romana Styczyńskiego, oceniana technologia może zastąpić dotychczas stosowane, nieskuteczne metody terapii. Należy zaznaczyć, że KK odniósł się jedynie do populacji po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i określił jej liczebność na 5 – 8 osób. Wskazał, że istotne jest, aby jak najszybciej wprowadzić efektywne leczenie, ponieważ zwłoka prowadzi do progresji choroby.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Produkt leczniczy Ebvallo jest wskazany w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. U pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana. Ze względu na brak danych w KRN oraz Globocan dla rozpoznania ICD-10 D47.9, populację oszacowano na podstawie danych z portalu poltransplant.pl oraz informacji odnalezionych w publikacjach naukowych oraz ekstrapolowano uzyskane wyniki na kolejne lata (zastosowano wielomian 2 stopnia).

Poniżej przedstawiono liczbę przeszczepów zarówno narządów litych (Tabela 6) jak i komórek krwiotwórczych (Tabela 7). Według kryteriów włączenia do badania kwalifikowali się pacjenci po SOT (tj. nerka, wątroba, serce, płuca, trzustka, jelito cienkie lub kombinacja tych narządów) oraz po HCT. Wzięto zatem pod uwagę jedynie liczby przeszczepień wspomnianych wcześniej narządów.

Tabela 5. Liczba przeszczepionych narządów i liczba biorców w latach 2016 – 2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba przeszczepionych narządów	1600	1668	1508	1630	1290	1420
Liczba biorców	1545	1608	1447	1541	1236	1334

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf [dostęp: 12.07.2023].

Tabela 6. Liczba przeszczepionych narządów w latach 2016 – 2021

Rok	Nerki	Serce	Wątroba	Nerka i trzustka	Płuca	Wątroba i nerka	Serce i nerka	Trzustka	Wyspy trzustkowe	Serce i wątroba	Płuca i wątroba	Nerka i płuca	Wątroba i trzustka
2016	1 025	101	342	31	35	3		7					
2017	1 055	97	369	30	39	4	1	11		1			
2018	921	145	310	19	43	5	1	1	1	1			
2019	954	142	342	24	57	5		5	5	4	1		
2020	745	145	288	3	51	3		1					
2021	749	200	293	17	67	3		2				1	1

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf [dostęp: 12.07.2023].

Tabela 7. Liczba transplantacji komórek krwiotwórczych w latach 2016 – 2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba transplantacji	628	639	696	686	634	747

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf [dostęp: 12.07.2023].

Częstość występowania PTLD po przeszczepieniach narządów litych wynosi od 1% do 20% i różni się w zależności od przeszczepianego narządu, wieku pacjenta, intensywności leczenia immunosupresyjnego oraz statusu immunologicznego wirusa Epstein-Barr (ang. *Epstein-Barr virus*, EBV). Najczęściej przeszczepianymi narządami są nerki oraz wątroba i jednocześnie są to transplantacje o najniższym ryzyku rozwoju PTLD – odpowiednio 1 – 2% oraz 1 – 5%. W przypadku pobrania fragmentu jelita lub złożonych przeszczepów narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej ryzyko to może wynosić od 2% do 20%¹⁶. Wśród biorców krwiotwórczych

¹⁶ Skrzypek-Mikulska 2016.

komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) łączna częstość występowania PTLD wynosi 1% w ciągu 10 lat¹⁷. Dodatkowo, 60-80% wszystkich przypadków PTLD jest EBV-dodatnie¹⁸.

Tabela 8. Szacunkowa liczba pacjentów z EBV+PTLD w latach 2016 – 2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
PTLD nerki (1 – 2%)	10 – 21	11 – 21	9 – 18	10 – 19	7 – 15	7 – 15
PTLD wątroba (1 – 5%)	3 – 17	4 – 18	3 – 16	3 – 17	3 – 14	3 – 15
PTLD pozostałe (2 – 20%)	4 – 35	4 – 37	4 – 43	5 – 49	4 – 41	6 – 58
SUMA	17 – 73	18 – 77	17 – 77	18 – 85	14 – 70	16 – 88
EBV+ (60 – 80%) SOT	10 – 58	11 – 62	10 – 62	11 – 68	9 – 56	10 – 70
PTLD HCT (1%)	6	6	7	7	6	7
EBV+ (60 – 80%) HCT	4 – 5	4 – 5	4 – 6	4 – 6	4 – 5	4 – 6

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Wczesne rozpoznanie EBV+PTLD zasadniczo zwiększa szanse na skuteczne leczenie poprzez skupienie się na regularnym monitorowaniu EBV-DNA i wykrywaniu objawowych pacjentów tak wcześnie, jak to możliwe. Leczenie celowane stosuje się po rozpoznaniu prawdopodobnego lub potwierdzonego EBV+PTLD. Schemat rytuksymab ± zmniejszenie immunosupresji (ang. *reduction of immunosuppression*, RI) jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu, jeśli pacjenci są wolni od ciężkiej choroby przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GvHD). Opcje drugiego rzutu obejmują adoptywną terapię komórkową (EBV-CTLs lub DLI) i chemioterapię ± rytuksymab. Monoterapia rytuksymabem (375 mg/m², co tydzień), z odsetkiem pozytywnych odpowiedzi powyżej 60%, jest wiarygodnym wyborem w przypadku EBV+PTLD^{19,20}. Założono zatem, że pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie pierwszego rzutu, tj. 40%, będą się kwalifikować do terapii ocenianą technologią w przypadku pacjentów z HCT, natomiast pacjenci z SOT będą kierowani na drugą linię leczenia. W przypadku leczenia kolejną linią dołączenie rytuksymabu do chemioterapii CHOP (R-CHOP) pozwoliło na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz osiągnięcie wyższego całkowitego wskaźnika odpowiedzi (65–100%), w tym więcej CR, w porównaniu ze stosowaniem rytuksymabu w monoterapii²¹.

Tabela 9. Odsetek negatywnych odpowiedzi na terapię I rzutu (po zastosowaniu rytuksymabu)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SOT						
Negatywne odpowiedzi (min – max)	4 – 23	4 – 25	4 – 25	4 – 27	3 – 22	4 – 28
HCT						
Negatywne odpowiedzi	1 – 2	1 – 2	2	2	1 – 2	2

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

¹⁷ Szulgo 2012

¹⁸ Petrara 2015

¹⁹ Li Liu 2020

²⁰ Milpied 2000

²¹ Szulgo 2012

Tabela 10. Odsetek negatywnych odpowiedzi na terapię II rzutu (po zastosowaniu rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SOT						
Negatywne odpowiedzi (min – max)	0 – 8	0 – 9	0 – 9	0 – 9	0 – 8	0 – 10

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Tabela 11. Sumaryczny odsetek negatywnych odpowiedzi na leczenie

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Negatywne odpowiedzi (min – max)	1 – 10	1 – 11	2 – 12	2 – 11	1 – 10	2 – 12

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Tabela 12. Szacowana populacja 2022 – 2025

	2022	2023	2024	2025
Zakres populacji (min – max)	1 – 11	1 – 11	1 – 10	0 – 10

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowanie jest jedynie orientacyjne oraz obarczone jest wieloma niepewnościami, tj.:

- nie uwzględniono ilości przeszczepów z podziałem na dzieci i dorosłych;
- brak informacji dot. zachorowalności z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz Globocan;
- duży zakres procentowy występowania choroby utrudnia precyzyjne określenie populacji;
- częstość występowania PTLD bardzo się różni w zależności od przeszczepianego narządu;
- brak ustalonych schematów leczenia;
- istniejące zalecenia towarzystw naukowych stanowią jedynie podstawę do wdrożenia terapii zindywidualizowanych, w związku z czym skuteczność leczenia charakteryzuje się szerokim zakresem odpowiedzi na leczenie.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 5 (1 – 11).

Liczba osób leczonych rocznie: 5 (1 – 11).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 5 (1 – 11) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 5 (1 – 11) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 5 (1 – 11) osobo-lat.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oszacowana została na 5 (1 – 11) osób rocznie.

Liczba cykli podawania produktu leczniczego zależy od odpowiedzi na leczenie. W razie nieuzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi pacjentom można podać inną, dostępną serię produktu Eivallo z inną restrykcją HLA (maksymalnie do 4 różnych restrykcji). Ze względu na brak danych dotyczących mediany czasu wolnego od progresji, średniej liczby cykli podanych pacjentowi bądź średniego czasu ekspozycji na lek nie jest możliwe określenie czy pacjenci będą się kumulowali w czasie. Z uwagi na powyższe ograniczenia oszacowano roczną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia, zakładając, że pacjenci nie będą się kumulować i ich liczba będzie stała. Szacuje się, że populacja docelowa wyniesie ok. 5 (1–10) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji tabletkleucel przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3

Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 5 badań, w których wykorzystano substancję tablekleucel, oraz jeden protokół rozszerzonego dostępu do badania. Trzy zostały zakończone, a dla dwóch z nich zostały opublikowane wyniki. Dwa badania cały czas trwają, w tym jedno rejestracyjne (ALLELE).

5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Ebvallo (tablekleucel) we wskazaniu: w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmowało chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17 lipca 2023 roku, aktualizację wykonano 17 stycznia 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	pacjenci dorośli, młodzież oraz dzieci w wieku 2 lat i starsze zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Ebvallo (tablekleucel)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje 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>

5.3. Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono jedynie charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Ebvallo. W EPAR Ebvallo posiłkowano się także dodatkowymi badaniami, w których stosowano tablekleucel jako interwencję, jednakże ich kryteria kwalifikacji były szersze niż oceniane wskazanie, w związku z czym odstąpiono od opisanego wspomnianych badań.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>ALLELE ATA129-EBV-302 <u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne) <u>Źródło finansowania:</u> Atara Biotherapeutics</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie III fazy, • wielośrodkowe, • jednoramienne, • otwarte. <p><u>Hipoteza:</u> hipotezą zerową był ORR \leq 20% dla każdej z kohort: SOT i HCT. Dla każdej kohorty, jeśli dolna granica 95% CI ORR na podstawie FAS wynosiła mniej niż 20%, hipoteza zerowa była odrzucana dla odpowiedniej kohorty.</p> <p><u>Okres obserwacji dla OS (dla daty odciążenia 05.11.2021 r.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana (min, max) dla kohorty HCT: 14,1 (2,0; 35,4); • Mediana (min, max) dla podgrupy kohorty SOT R+C: 5,5 (0,4; 25,3). <p><u>Data rozpoczęcia badania:</u> 26.06.2018 <u>Data odciążenia:</u> 05.11.2021</p> <p>Pierwotny protokół był datowany na 31 lipca 2016 r. i był zmieniany 4 razy. Początkowo program dotyczący rozwoju leku tabletkleucel, rozpoczęty w 2018 roku, składał się z dwóch odrębnych badań: ATA129-EBV-301 dla pacjentów EBV+ PTLD po przeszczepie komórek krwiotwórczych oraz ATA129-EBV-302 dla pacjentów EBV+ PTLD po przeszczepie narządów litych. Te dwa badania zostały ze sobą skonsolidowane (zmiana protokołu badania z 31.05.2019) ze względu na bardzo małą częstość występowania tego schorzenia oraz powolną rejestrację uczestników.</p>	<p><u>Podsumowanie danych demograficznych i charakterystyki początkowej pacjentów z kohort SOT-R+C i HCT:</u></p> <p>1. Kohorta SOT EBV+ PTLD (po leczeniu rytuksymabem i chemioterapią), N=16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: mediana 39,2 lat • Mężczyźni: 7, Kobiety: 9 • Wiek \geq16 lat: 16 osób <p>2. Kohorta HCT EBV+ PTLD (po leczeniu rytuksymabem), N = 14:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: mediana 51,9 lat • Mężczyźni: 8, Kobiety: 6 • Wiek \geq16 lat: 13 osób • Wiek \leq16 lat: 1 osoba <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: 43</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta SOT: 29 <ul style="list-style-type: none"> ○ Podgrupa A: 13 ○ Podgrupa B: 16 • Kohorta HCT: 14 	<p><u>Interwencja:</u> tabletkleucel</p> <p>Dla każdego pacjenta z istniejącego zapasu produktu wybrano produkt Ebvallo na podstawie odpowiedniej restrykcji HLA. Schemat leczenia polegał na podaniu produktu Ebvallo we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 2×10^6 żywotnych limfocytów T/kg w 1., 8. i 15. dniu, a następnie obserwację do 35. dnia, w czasie której około 28. dnia oceniano odpowiedź na leczenie. Liczba cykli podawania produktu Ebvallo pacjentom zależała od odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Kohorta SOT</u> – pacjenci po przeszczepie narządów litych (ang. <i>solid organ transplant</i>, SOT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podgrupa A: u których leczenia rytuksymabem było nieskuteczne. • Podgrupa B: u których leczenie rytuksymabem z chemioterapią było nieskuteczne, otrzymali dożylnie tabletkleucel. Najczęściej stosowanym skojarzeniem w chemioterapii był cyklofosfamid, chlorowodorek doksorubicyny, siarczan winkrystyny i prednizon. <p><u>Kohorta HCT</u> – pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic cell transplant</i>, HCT), u których leczenie rytuksymabem było nieskuteczne.</p> <p>Leczenie tabletkleucelem kontynuowano do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, rozpoczęcia leczenia niezgodnego z protokołem lub niepowodzeniem leczenia tabletkleucelem z 2 różnymi restrykcjami HLA (pacjenci SOT) lub 4 różnymi restrykcjami HLA (pacjenci HCT), jeśli były dostępne.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>Objective Response Rate</i>, ORR) oddzielnie dla każdej z kohort; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i> DOR) w kohortach SOT i HCT oddzielnie; • ORR i DOR w kohortach SOT i HCT łącznie; • wskaźnik całkowitych (ang. <i>Complete Response</i>, CR) oraz częściowych odpowiedzi (ang. <i>Partial Response</i>, PR); • czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR) oraz czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time to best response</i>, TBR); • przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>, OS); • stan przeszczepu (tylko w kohorcie SOT); • ocena profilu bezpieczeństwa.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ebvallo, s. 38 – 40, 51 – 52 ,<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03394365?intr=tabletkleucel&viewType=Table&term=allele&rank=1> [dostęp: 17.07.2023] oraz CHPL Ebvallo, s. 11.

5.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 15. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Eballo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejszy przeszczep narządu litego: nerki, wątroby, serca, płuca, trzustki, jelita cienkiego lub dowolnej ich kombinacji (kohorta SOT); lub wcześniejsze przeszczepienie komórek krwiotwórczych (kohorta HCT). • Rozpoznanie miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego biopsją EBV+ PTLD. • Dostępność odpowiedniego, częściowo dopasowanego pod względem restrykcji HLA tablelekulecelu potwierdzonego przez sponsora. • Mierzalna choroba ogólnoustrojowa znakowana 18F-deoksyglukozą (wynik w skali Deauville ≥ 3) przy użyciu PET-CT zgodnie z kryteriami odpowiedzi w klasyfikacji Lugano, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to przeciwwskazane lub wymagane przez lokalną praktykę, wówczas można zastosować obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). W przypadku pacjentów z chorobą ośrodkowego układu nerwowego wymagane było wykonanie diagnostycznej tomografii komputerowej głowy i/lub rezonansu magnetycznego mózgu/rdzenia kręgowego, zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji Lugano. • Niepowodzenie leczenia rytuksymabem lub innym dostępnym na rynku lekiem biopodobnym w monoterapii (podgrupa SOT A lub kohorta HCT) lub rytuksymabem i dowolnym jednocześnie lub kolejno podawanym schematem chemioterapii (podgrupa SOT B) w leczeniu PTLD. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano na podstawie odpowiedzi na rytuksymab w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> ○ radiograficzna progresja choroby według klasyfikacji Lugano po podaniu minimalnej dawki skumulowanej 1125 mg/m² rytuksymabu (zazwyczaj 3 cotygodniowe dawki 375 mg/m²), lub ○ nieosiągnięcie CR lub PR, zdefiniowanych według kryteriów radiograficznych Lugano, po podaniu minimalnej dawki skumulowanej 1500 mg/m² rytuksymabu (zazwyczaj 4 cotygodniowe dawki 375 mg/m²), lub ○ nawrót/progresja PTLD po uzyskaniu odpowiedzi na rytuksymab (podgrupa A SOT lub kohorta HCT) lub rytuksymabem i chemioterapią (podgrupa SOT B), zdefiniowana jako radiograficzne i/lub potwierdzone biopsją dowody nawrotu/progresji zgodne z PTLD; jeśli chorobą pierwotną, z powodu której uczestnik przeszedł allogeniczny HCT (kohorta HCT) był chłoniak, wymagane było potwierdzenie nawrotu EBV+ PTLD za pomocą biopsji. • Mężczyźni i kobiety w każdym wieku. • Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 3 dla osób w wieku 16 lat; wynik w skali Lansky'ego ≥ 20 dla osób w wieku < 16 lat. • Wyłącznie dla kohorty HCT: jeśli allogeniczny HCT został przeprowadzony jako leczenie ostrego nowotworu limfoidalnego lub szpikowego, pierwotna choroba, z powodu której pacjent przeszedł przeszczep, musi być w remisji morfologicznej. • Odpowiednia czynność narządów: <ul style="list-style-type: none"> ○ bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{L}$ (kohorta SOT) lub $\geq 500/\mu\text{L}$ (kohorta HCT), ze wsparciem cytokinowym lub bez niego; ○ liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$, z lub bez transfuzji lub wsparcia cytokinami. W przypadku kohorty HCT liczba płytek krwi < 50 000/μL, ale $\geq 20\ 000/\mu\text{L}$, z lub bez wsparcia transfuzji, 	<ul style="list-style-type: none"> • Tożsamość pacjenta musi zgadzać się z identyfikatorami pacjenta (numerem PFPIN i identyfikatorem pacjenta w placówce) podanymi na dołączonej karcie informacyjnej zawierającej serię (LIS) produktu Eballo i na pudełku tekturowym. Identyfikację produktu dla danego pacjenta należy przeprowadzić poprzez porównanie informacji podanych w karcie LIS z danymi na: 1) pudełku tekturowym (takie same numery PFPIN i FDP) oraz 2) etykiecie fiolki (taki sam numer serii i identyfikator dawcy). Nie należy przygotowywać ani podawać Eballo, jeśli nie można potwierdzić tożsamości pacjenta lub zidentyfikować właściwego produktu dla pacjenta. Przed rozmrożeniem należy dopilnować, aby przeprowadzone zostały konieczne obliczenia dawki, dostępne były wszystkie materiały potrzebne do przygotowania dawki, a pacjent znajdował się na miejscu i został poddany ocenie klinicznej. • Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. • Przed podaniem leku Eballo należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki, takie jak chemioterapeutyki lub kortykosteroidy. Jeśli pacjent przyjmuje chemioterapię, ten lek może wpływać na skuteczność działania leku Eballo. Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy, lekarz powinien zmniejszyć dawkę kortykosteroidów. • Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jest to związane z faktem, że działanie tego leku u kobiet w ciąży lub karmiących piersią nie jest znane i może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub dziecku karmionemu piersią. Nie zaleca się stosowania leku Eballo w ciąży oraz u kobiet, które mogą zająć w ciążę, niestosujących antykoncepcji. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjentki, które są w ciąży, lub podejrzewają, że mogły zająć w ciążę po rozpoczęciu leczenia lekiem Eballo powinny natychmiast porozmawiać o tym z lekarzem. ○ Należy omówić z lekarzem konieczność stosowania antykoncepcji. ○ Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje to robić. Lekarz, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Eballo dla matki pomoże podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Eballo. • Przed każdym wstrzyknięciem leku lekarz lub pielęgniarka będzie monitorować parametry życiowe pacjenta. • Niektóre leki podawane równocześnie lub w ostatnim okresie, w tym chemioterapia (ogólnoustrojowa lub dokanałowa), terapie oparte na przeciwciałach przeciwko limfocytom T, fotofereza pozaustrojowa lub brentuksymab vedotin mogą potencjalnie wpływać na skuteczność Eballo. Produkt leczniczy Eballo należy podawać wyłącznie po odpowiednim okresie eliminacji takich leków z ustroju. • W przypadku pacjentów leczonych przewlekłe kortykosteroidami, dawkę tych leków należy zmniejszyć maksymalnie do klinicznie bezpiecznej i właściwej; zaleca się nie więcej niż 1 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub jego odpowiednika.

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>była dopuszczalna, jeśli u uczestnika nie wystąpiło krwawienie stopnia ≥ 2 w ciągu ostatnich 4 tygodni (gdzie klasyfikacja krwawienia została określona zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] Narodowego Instytutu Raka, wersja 5.0);</p> <ul style="list-style-type: none"> o aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz bilirubina całkowita $< 5 \times$ górnej granicy normy; jednak ALT, AST i bilirubina całkowita $\leq 10 \times$ górnej granicy normy były dopuszczalne, jeśli badacz uznał, że podwyższenie było spowodowane zajęciem wątroby przez EBV i/lub PTLD, o ile nie było znanych dowodów na znaczące zaburzenia czynności wątroby (np. podwyższony czas protrombinowy z powodu zaburzeń czynności wątroby, oznaki/objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak asteriksje lub podobne). <ul style="list-style-type: none"> • Uczestnik lub jego przedstawiciel wyraził chęć i był w stanie wyrazić pisemną świadomą zgodę. 	
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak Burkitta, klasyczny chłoniak Hodgkina lub dowolny chłoniak z komórek T. • Codzienne stosowanie steroidów w dawce $> 0,5$ mg/kg mc. prednizonu lub ekwiwalentu glikokortykosteroidów, stosowanie metotreksatu lub fotofereza pozaustrojowa. • Nieleczony PTLD OUN lub PTLD OUN, z powodu którego uczestnik aktywnie otrzymywał chemioterapię ukierunkowaną na OUN (ogólnoustrojową lub dokanałową) lub radioterapię w momencie rejestracji. • Podejrzewana lub potwierdzona choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) stopnia ≥ 2 zgodnie z konsensem Centrum Międzynarodowych Badań nad Przeszczepianiem Krwi i Szpiku w momencie rejestracji. • Bieżące lub niedawne stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych (np. ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab) w ciągu 3 okresów półtrwania leku od ostatniej dawki do momentu włączenia do badania. • Tylko w przypadku kohorty HCT: aktywna wiremia adenowirusowa. • Potrzeba wsparcia wazopresyjnego lub wentylacyjnego. • Terapia globuliną antytymocytarną lub podobną terapią przeciwciałami anti-T-komórkowymi ≤ 4 tygodnie przed włączeniem do badania. • Leczenie EBV-CTL lub chimerycznymi receptorami antygenowymi limfocytów T skierowanymi przeciwko limfocytom B w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania (kohorty SOT lub HCT) lub infuzja niewyselekcjonowanych limfocytów dawcy w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania (tylko kohorta HCT). • Kobieta karmiąca piersią lub w ciąży, lub kobieta w wieku rozrodczym, lub mężczyzna z partnerką w wieku rozrodczym niechętną do stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji. • Niezdolność do przestrzegania procedur związanych z badaniem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się monitorowanie czynności życiowych bezpośrednio przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego Eballo, w ciągu 10 minut po zakończeniu wstrzyknięcia oraz 1 godzinę po rozpoczęciu wstrzyknięcia. • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (dimetylosulfotlenek, albumina ludzka z surowicy, sól fizjologiczna buforowana fosforanami). • Składnik leku Eballo o nazwie dimetylosulfotlenek (DMSO) może powodować reakcję alergiczną. Lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować stan pacjenta w celu wykrycia objawów reakcji alergicznej. • Lek Eballo jest badany na obecność drobnoustrojów zakaźnych, ale pozostaje niewielkie ryzyko zakażenia. Lekarz lub pielęgniarka będą poddawać pacjenta kontroli w celu obserwacji objawów zakażenia i w razie potrzeby wdrożą odpowiednie leczenie. • Pacjenci leczeni Eballo nie mogą oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu. • Pacjentów należy uważnie monitorować czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji typu „<i>tumour flare</i>”, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia. • Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów GvHD, takich jak wysypka skórna, nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych we krwi, żółtaczką, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce. • Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów odrzucenia przeszczepionych narządów litych. • Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych odrzucenia przeszczepu szpiku kostnego. • Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów CRS, takich jak gorączka, dreszcze, niedociśnienie i niedotlenienie. • Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>, ICANS), takich jak zaburzenie świadomości, dezorientacja, drgawki i obrzęk mózgu. • Pacjentów należy monitorować przez co najmniej 1 godzinę po podaniu pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z podaniem wlewu.

Badanie rejestracyjne	ChPL
	<ul style="list-style-type: none"> Fachowy personel medyczny podający produkt leczniczy Ebvallo musi kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń po zakończeniu leczenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Ebvallo u pacjentów w podeszłym wieku.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Ebvallo, s. 38 – 40, 51 – 52-, i ChPL Ebvallo, s.4 – 7.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wykonania przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego badającego skuteczność produktu Ebvallo, w związku z czym opisano jedynie badanie rejestracyjne (ALLELE) dla ocenianej technologii. Było to badanie III fazy, wieloośrodkowe. Zostało przeprowadzone metodą otwartej próby, bez ramienia kontrolnego. Początkowo program dotyczący rozwoju leku tabletkleucel, rozpoczęty w 2018 roku, składał się z dwóch odrębnych badań: dla pacjentów EBV+ PTLD po przeszczepie komórek krwiotwórczych oraz dla pacjentów EBV+PTLD po przeszczepie narządów litych. Te dwa badania zostały ze sobą skonsolidowane (zmiana protokołu badania z 31.05.2019) ze względu na bardzo małą częstość występowania tego schorzenia oraz powolną rejestrację uczestników. Kryteria włączenia do badania pokrywały się z populacją określoną we wskazaniach do leczenia tabletkleucelem. Badanie cały czas trwa i rekrutuje nowych pacjentów. Dotychczas pośrednie wyniki nie zostały opublikowane na portalu <https://clinicaltrials.gov/>.

Do badania rejestracyjnego ALLELE kwalifikowani byli mężczyźni i kobiety w każdym wieku po wcześniejszym przeszczepie narządu litego: nerki, wątroby, serca, płuca, trzustki, jelita cienkiego lub dowolnej ich kombinacji (kohorta SOT); lub wcześniejsze przeszczepienie komórek krwiotwórczych (kohorta HCT) z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, potwierdzonego biopsją EBV+ PTLD po nieskutecznym wcześniejszym leczeniu i charakteryzowali się stanem sprawności ≤ 3 w skali EOCG dla osób w wieku 16 lat; wynik w skali Lansky'ego ≥ 20 dla osób w wieku < 16 lat. Kryteria te nie zostały zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wykluczone zostały natomiast osoby m.in. z chłoniakiem Burkitta, klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub dowolnym chłoniakiem z komórek T, co również nie zostało ujęte w ramach ChPLu dla ocenianej technologii.

5.5. Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego ALLELE.

Tabela 16. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	NIE
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?	NIE

Wnioski:

Badanie ALLELE uzyskało 5 punktów na osiem możliwych (5 odpowiedzi „TAK”), w związku z czym zostało ocenione jako badanie średniej jakości. Odpowiedź „NIE” uzyskano w pytaniach dotyczącym definicji punktów końcowych, sposobu przeprowadzenia rekrutacji oraz analizy wyników w podgrupach. Jako badanie jednoramienne, bez komparatora, ma niższą wartość naukową, aniżeli wyniki z badań porównawczych z użyciem podwójnie ślepej próby, które są rekomendowane zarówno przez EMA jak i FDA.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie ALLELE:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response*, CR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) (CR lub PR) uzyskanych po podaniu tablecleucelu z maksymalnie 2 różnymi restrykcjami HLA w kohorcie SOT oraz HCT według oceny dokonanej przez niezależną komisję ds. oceny odpowiedzi onkologicznej (ang. *independent oncologic response adjudication*, IORA), z zastosowaniem kryteriów klasyfikacji Lugano z modyfikacją kryteriów odpowiedzi chłoniaka na leczenie immunomodulacyjne (LYRIC);
 - odsetek częściowych odpowiedzi (ang. *partial response*, PR);
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) w kohortach SOT i HCT;
 - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) oraz czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi (ang. *time to best response*, TBR);
 - ORR i DOR w kohortach SOT i HCT łącznie.

-
- Bezpieczeństwa:
 - odsetek utraty/ odrzucenia przeszczepu (tylko dla kohorty SOT).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Ebvallo;
- wyniki przedstawione zostały dla różnych kohort, często z pominięciem podgrupy SOT po leczeniu jedynie rytuksymabem; dodatkowo nie przedstawiono wyników z podziałem na różne grupy wiekowe;
- mała liczba pacjentów; niski odsetek małoletnich pacjentów;
- przeżycie całkowite (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy;
- nieznane czasy obserwacji pacjentów oraz średnia liczba podań ocenianej technologii;
- wspieranie się wynikami innych badań w których była szersza populacja,
- brak jasnych definicji punktów końcowych.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- badanie jednoramienne – brak komparatora;
- badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
- nieliczna populacja (<100);
- przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego;
- nieznany horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Ebvallo w monoterapii u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmowało chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana, oceniano w wielośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne, co ma kluczowy wpływ na brak możliwości wnioskowania w zakresie skuteczności ocenianej interwencji. Ze względu na zróżnicowanie populacji niemożliwym jest wiarygodne oszacowanie wskaźników dla hipotetycznego komparatora. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu ALLELE jest mała liczebność próby, brak danych dotyczących jakości życia oraz zakwalifikowanie całkowitego przeżycia jako drugorzędowego punktu końcowego.

Dodatkowo nieznany czas obserwacji oraz liczba podanych cykli jak również fakt, że badanie nie zostało zakończone, nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne ALLELE (ATA129-EBV-302, NCT03394365)

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Ebvallo początkowo program rozwoju klinicznego substancji czynnej tabletkleucel obejmował 2 osobne badania: ATA129-EBV-301 u pacjentów z EBV+ PTLD po allogenicznym HCT i ATA129-EBV-302 u pacjentów z EBV+ PTLD po SOT. Te 2 badania zostały połączone w ramach ATA129-EBV-302 ze względu na bardzo niską częstość występowania nawrotowej/opornej na leczenie EBV+ PTLD oraz w celu ograniczenia ryzyka zakończenia udziału w badaniach przez ośrodki z powodu powolnej rejestracji.

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu ALLELE (NCT03394365).

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu rejestracyjnym. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące OS zawarte w EPAR Ebvallo.

Tabela 17. Wyniki OS w badaniu ALLELE zgodnie z IORA

	Data odcięcia danych: 07.05.2021		Data odcięcia danych: 05.11.2021	
	HCT (N=14)	SOT-R (N=13)	HCT (N=14)	SOT-R+C (N=16)
Mediana czasu obserwacji (min, max) [miesiące]	10,6 (2,0; 31,4)	9,5 (0,4; 20,3)	14,1 (2,0; 35,4)	5,5 (0,4; 25,3)
Mediana OS (95%CI) [miesiące]	NE (5,7; NE)	16,4 (1,8; NE)	NE (5,7; NE)	16,4 (3,5; NE)
Wskaźnik OS w 12.miesiącu (95%CI) [%]	66,8 (32,4; 86,6)	61,5 (30,8; 81,8)	70,1 (38,5; 87,6)	64,3 (33,8; 83,5)

NE – nie osiągnięto;

HCT – kohorta pacjentów po przeszczepieniu przeszczepienie komórek krwiotwórczych i niepowodzeniu terapii rytuksymabem;

SOT – kohorta pacjentów po przeszczepie narządu łitego;

SOT-R – podgrupa z kohorty SOT po niepowodzeniu monoterapii rytuksymabem;

SOT-R+C – podgrupa z kohorty SOT po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem i chemioterapią.

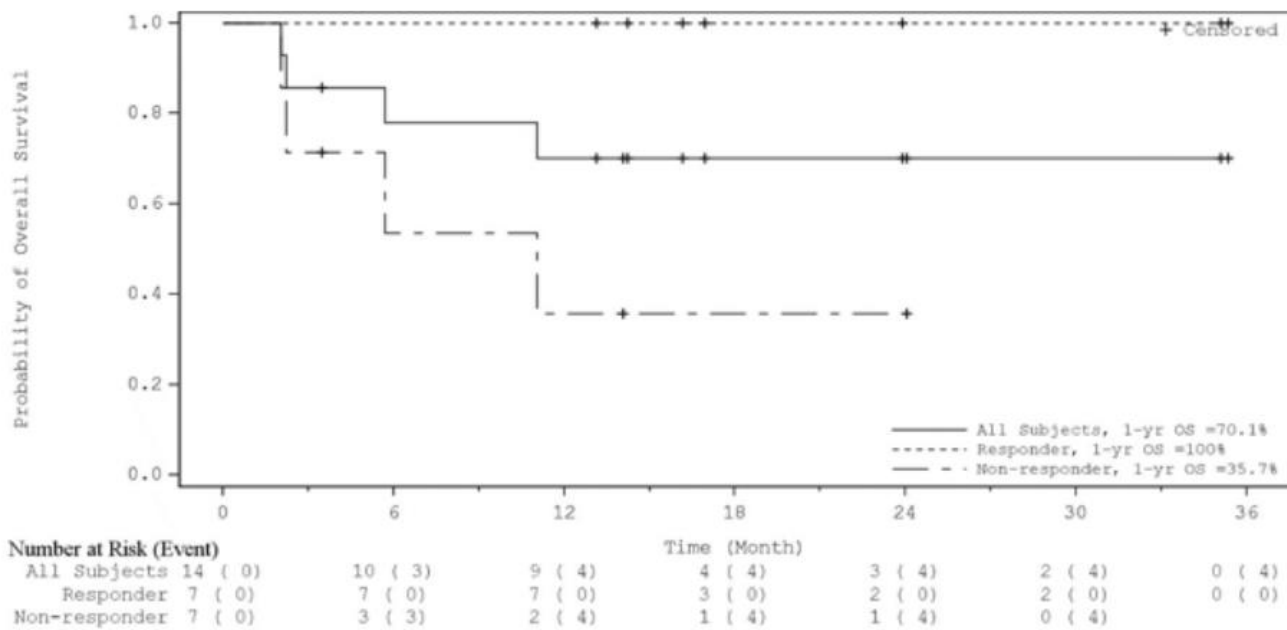
Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf s.45 [dostęp: 17.07.2023].

Najdłuższa mediana czasu obserwacji została zarejestrowana w kohorcie HCT i była równa 14,1 miesiąca (minimum: 2,0, maksimum: 35,4).

Mediana OS w kohorcie pacjentów po HCT nie została osiągnięta zarówno w pierwszym, jak i drugim punkcie odcięcia danych. Mediany OS wśród pacjentów po przeszczepie narządu łitego i niepowodzeniu terapii rytuksymabem (SOT-R) wśród pacjentów po przeszczepie narządu łitego i niepowodzeniu terapii rytuksymabem i chemioterapią (SOT-R+C) wyniosły 16,4 miesiąca.

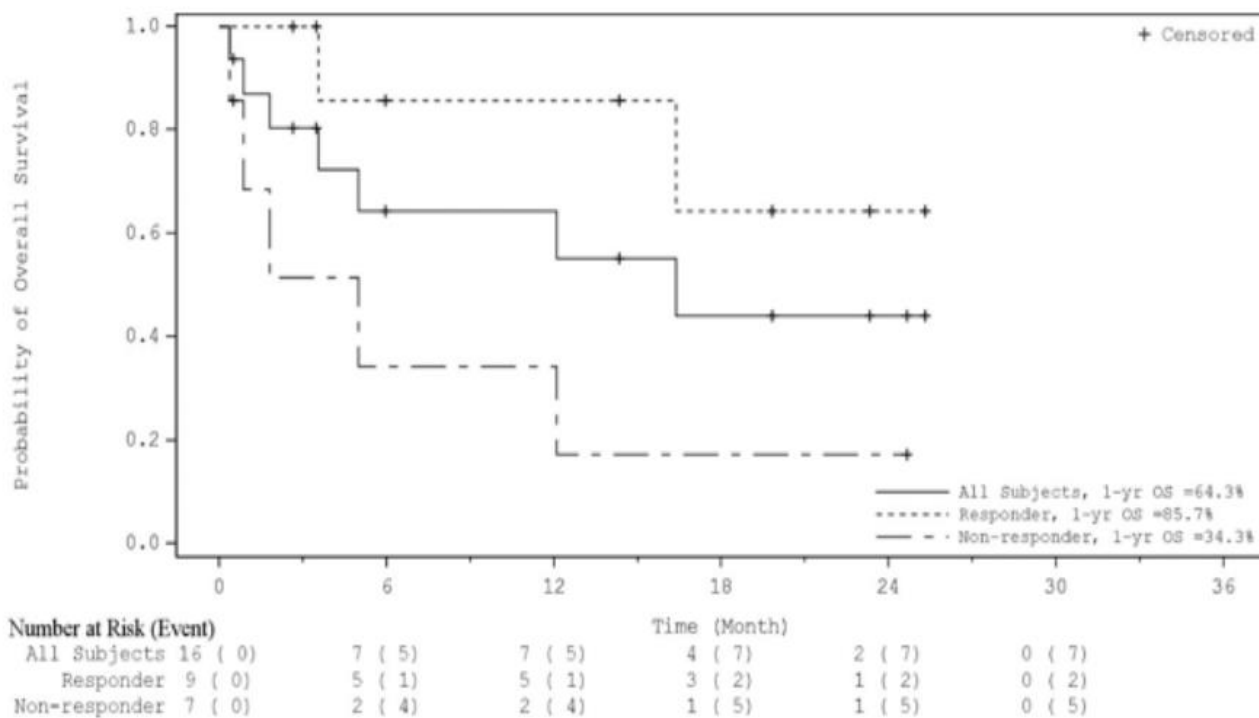
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12. miesiącu wśród pacjentów po HCT było równe 70,1% (data odcięcia: 05.11.2021), a wśród pacjentów po SOT-R i SOT-R+C odpowiednio: 61,5% (data odcięcia: 07.05.2021) i 64,3% (data odcięcia: 05.11.2021).

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w kohorcie wszystkich pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz w kohorcie pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego i niepowodzeniu leczenia rytuksymabem i chemioterapią (EPAR Ebvallo nie zawiera krzywej K-M dla całej populacji po SOT).



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w kohorcie HCT, pacjenci reagujący vs. niereagujący na tabletkleucel (data odcięcia: 05.11.2021)

EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 46 [dostęp: 17.07.2023].



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w kohorcie SOT-R+C, pacjenci reagujący vs. niereagujący na tabletkleucel (data odcięcia: 05.11.2021)

EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf s. 46 [dostęp: 17.07.2023].

Analiza zastępczych punktów końcowych

Odpowiedź obiektywna była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu rejestracyjnym. Wyleczenie w postaci odpowiedzi całkowitej (CR) stanowiło część składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Tabela 18. obrazuje odpowiedzi obiektywne w kohortach pacjentów po HCT, SOT, a także wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie tabletkleucelom w badaniu ALLELE.

Tabela 18. Wyniki ORR w badaniu ALLELE

	HCT (N=14)	SOT (N=29)	HCT+SOT (N=43)
ORR [n (%)] (95% CI)	7 (50) (23,0–77,0)	15 (51,7) (32,5–70,6)	22 (51,2) (35,5–66,7)
CR [n (%)]	6 (42,9)	6 (20,6)	12 (27,9)
PR [n (%)]	1 (7,1)	9 (31,0)	10 (23,3)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf s.52 [dostęp: 17.07.2023].

Odsetek odpowiedzi obiektywnych w badaniu był zbliżony w każdej z kohort i był równy 50% w grupie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i 51,7% w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządu litego. Odpowiedź obiektywna została potwierdzona u 22 z 43 (51,2%) uczestników badania rejestracyjnego. Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 6 (42,9%) pacjentów po HCT i 6 (20,6%) pacjentów po SOT.

Tabela 19. Wyniki zastępczych punktów końcowych w badaniu ALLELE

	Data odcięcia danych: 07.05.2021		Data odcięcia danych: 05.11.2021	
	HCT (N=14)	SOT-R (N=13)	HCT (N=14)	SOT-R+C (N=16)
Mediana DoR (95%CI) [miesiące]	NE	NE (0,8; NE)	23,0 (15,9; NE)	15,2 (0,8; 15,2)
DRR >6 miesięcy [n(%)]	5 (35,7)	4 (30,8)	6 (42,9)	4 (25,0)
Mediana TTR (min, max)	1,0 (1,0; 4,7)	–	1,0 (1,0; 4,7)	1,1 (0,7; 4,1)
Mediana TTP (95%CI) [miesiące]	20,4 (1,0; NE)	–	20,4 (1,0; NE)	2,8 (0,9; 18,4)
Progresja choroby [n(%)]	6 (42,9)	–	6 (42,9)	10 (62,5)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf s.45 [dostęp: 17.07.2023].

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wyniosła 1 miesiąc w grupie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i 1,1 miesiąca w grupie pacjentów po SOT i niepowodzeniu leczenia chemioterapią i rytuksymabem. Mediana TTR dla podgrupy pacjentów po SOT i niepowodzeniu monoterapii rytuksymabem nie została przedstawiona w EPAR Ebvallo. Odpowiedź na leczenie dłuższa niż 6 miesięcy została zanotowana u 6 pacjentów po HCT, 4 po SOT-R i 4 po SOT-R+C.

Mediana DOR w pierwszym momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. W drugim punkcie odcięcia mediana DOR w kohorcie HCT wyniosła 23 miesiące, a w podgrupie SOT po niepowodzeniu leczenia chemioterapią i rytuksymabem 15,2 miesiąca.

U 6 (42,9%) pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz 10 (62,5%) po przeszczepieniu narządu litego i niepowodzeniu terapii skojarzonej potwierdzona została progresja choroby. Mediana czasu do progresji (TTP) była równa 20,4 miesiąca w kohorcie HCT i 2,8 miesiąca w podgrupie SOT-R+C.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa tabletkleucelu opisany został na podstawie EPAR i ChPL Ebvallo, a także komunikatów bezpieczeństwa URPL, FDA (FAERS), VigiAccess, EudraVigilance.

Ocena bezpieczeństwa w EPAR Ebvallo opiera się na danych dotyczących wszystkich uczestników badania rejestracyjnego ATA129-EBV-302 i zintegrowanego podsumowania bezpieczeństwa (ang. *integrated summary of safety*, ISS) dla pacjentów z chorobami wywołanymi przez EBV (w tym w badaniach klinicznych) i wszystkich uczestników programów rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Programs*, EAPs). W ISS dane zostały

połączone we wszystkich badaniach klinicznych dla wszystkich kohort chorobowych (łącznie EBV+PTLD i nie-PTLD), wszystkich kohort EBV+PTLD i wszystkich kohort chorób innych niż PTLD.

ISS obejmowało 340 pacjentów, z których 202 to uczestnicy badań klinicznych, a 138 przyjmowało tabletkleucel w ramach programu rozszerzonego dostępu. 86 pacjentów w populacji ISS to pacjenci pediatryczni i młodzież. Mediana czasu leczenia wyniosła 1,7 miesiąca (zakres: 0,03-52,5 miesiąca).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*, TEAEs) obejmują wszelkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po podaniu pierwszej dawki do 30 dni po podaniu ostatniej dawki tabletkleucelu lub jakiegokolwiek powiązane zdarzenie niepożądane, które rozpoczęło się w dniu lub po podaniu pierwszej dawki leku.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia tabletkleucelem w badaniu rejestracyjnym ALLELE oraz programie rozszerzonego dostępu dla pacjentów z wiremią związaną z wirusem Epsteina-Barr lub nowotworami złośliwymi (badanie EBV-CTL-201).

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia tabletkleucelem (data odcięcia danych: 05.11.2021)

	Populacja EBV+PTLD (N=68)	Populacja EBV-CTL-201 (N=35)	Wszyscy pacjenci* (N=103)
Jakiegokolwiek TEAE [n(%)]	65 (95,6)	34 (97,1)	99 (96,1)
TEAE ≥ 3. stopnia [n(%)]	49 (72,1)	20 (50,7)	69 (67)
Ciężkie TEAE [n(%)]	40 (58,8)	16 (45,7)	56 (54,4)
TEAE prowadzące do zgonu [n(%)]	10 (14,7)	5 (14,3)	15 (14,6)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia w badaniu [n(%)]	16 (23,5)	6 (17,1)	22 (21,4)
Jakiegokolwiek TR TEAE [n(%)]	25 (36,8)	16 (45,7)	41 (39,8)
TR TEAE ≥ 3. stopnia [n(%)]	12 (17,6)	5 (14,3)	17 (16,5)
Ciężkie TR TEAE [n(%)]	7 (10,3)	4 (11,4)	11 (10,7)
TR TEAE prowadzące do zgonu [n(%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TR TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia w badaniu [n(%)]	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)

Populacja EBV-CTL-201 – populacja osób z programu rozszerzonego dostępu do tabletkleucelu.

*Wszyscy pacjenci obejmują populacje chorych na: EBV+PTLD, chorobę limfoproliferacyjną z nabytym niedoborem odporności, chorobę limfoproliferacyjną z pierwotnym niedoborem odporności, mięśniakomięśnaka gładkokomórkowego, raka jamy nosowo-gardłowej, inne guzy lite oraz z potwierdzoną wiremią.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf s.64 [dostęp: 19.07.2023].

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem zostało potwierdzone u 96,1% całej populacji oraz 95,5% populacji chorej na EBV+PTLD z obu badań. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Ebvallo najczęściej zgłaszanymi TEAE przez pacjentów były: progresja choroby, gorączka i biegunka, a następnie zmęczenie, kaszel, nudności i wymioty. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 40 (58,8%) uczestników badań z EBV+PTLD oraz 56 (54,4%) wszystkich pacjentów badania rejestracyjnego i programu rozszerzonego dostępu łącznie.

25 (36,8%) pacjentów chorych na EBV+PDLT oraz 41 (39,8%) całej populacji badań ALLELE i EBV-CTL-201 doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowanym lekiem (TR TEAE). U odpowiednio 10,3% i 10,7% osób TR TEAE zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Najczęściej występujące TR TEAE to: gorączka, zmęczenie, niedociśnienie i nudności, a następnie zmniejszenie liczby neutrofilów i biegunka.

TEAE prowadzące do zgonu oraz dyskontynuacji leczenia w badaniu stwierdzono u 10 (14,7%) i 16 (23,5%) chorych na potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną z zakażeniem EBV oraz 15 (14,6%) i 22 (21,4%) wszystkich pacjentów badania rejestracyjnego i rozszerzonego dostępu. Nie odnotowano zgonów spowodowanych TR TEAE. 1 pacjent w badaniu EBV-CTL-201 zaprzestał przyjmowania leczenia w wyniku TR TEAE.

W EPAR Ebvallo przedstawiono również informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment emergent serious adverse events*, TESAEs) w badaniu ALLELE. 23 z 43 (53,3%) uczestników badania rejestracyjnego doświadczyło jakiegokolwiek TESAe, w tym: 15 (51,7%) pacjentów kohorty SOT oraz 8 (57,1%) pacjentów kohorty HCT. Najczęściej występujące (>5% przypadków) ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały zaobserwowane wśród całej populacji badania rejestracyjnego to: progresja choroby

(18,6%), sepsa (11,6%), ostre uszkodzenie nerek, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa oraz wymioty (po 7%). Łącznie u 4 uczestników (9,3%) wystąpiło ciężkie zdarzenie powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowanym lekiem.

Działania niepożądane wg ChPL Eivallo

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (31,1%), biegunka (26,2%), zmęczenie (23,3%), nudności (18,4%), niedokrwistość (16,5%), zmniejszenie apetytu (15,5%), hiponatremia (15,5%), ból brzucha (14,6%), zmniejszenie liczby neutrofilii (14,6%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (13,6%), zaparcia (12,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,7%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (11,7%), niedotlenienie (11,7%), odwodnienie (10,7%), niedociśnienie (10,7%), uczucie zatkania nosa (10,7%) i wysypka (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi były: reakcja typu „*tumour flare*” (1%) oraz choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (4.9%).

Częstość występowania działań niepożądanych obliczono u 103 pacjentów z badania ALLELE i badania EBV-CTL-201, dla których zebrano wszystkie zdarzenia (ciężkie i nieciężkie).

Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości jako występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 21. Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania produktu leczniczego Eivallo

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie skóry	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ból nowotworowy Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Gorączka neutropeniczna	Bardzo często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi ^a	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hiponatremia, odwodnienie Hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia	Bardzo często Często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania, delirium, dezorientacja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia świadomości, senność, obwodowa neuropatia czuciowa	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie Uderzenia gorąca, sinica	Bardzo często Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedotlenienie, uczucie zatkania nosa Świszczący oddech, zapalenie płuc, uporczywy kaszel z górnych dróg oddechowych. krwotok płucny	Bardzo często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, ból brzucha ^b , zaparcia Zapalenie okrężnicy, rozdęcie brzucha, wzdęcia, trudności w wypróżnianiu się	Bardzo często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^c Świąd, owrzodzenie skóry, hipopigmentacja skóry	Bardzo często Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle mięśni, zapalenie stawów, sztywność stawów, martwica tkanek miękkich	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie Dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk miejscowy, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	Bardzo często Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Obrzęk pooperacyjny	Często

^a Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) obejmuje GvHD w przewodzie pokarmowym, GvHD w wątrobie, wysypkę plamkowo-grudkową (GvHD skóra).

^b Ból brzucha obejmuje ból brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha.

^c Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową.

^d Ból w klatce piersiowej obejmuje ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_pl.pdf s.8-9 [dostęp: 19.07.2023].

Reakcję typu „*tumour flare*” stwierdzono u 1 pacjenta (1%) 3. stopnia ciężkości. Chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi GvHD potwierdzono u 5 (4,9%) pacjentów. U 1 pacjenta (20%) – stopnia 3. i u 1 (20%) pacjenta – stopnia 4. Nie odnotowano zdarzeń powodujących zgon. Czterech (80%) pacjentów zostało wyleczonych z GvHD.

Produkt leczniczy Ebvallo ma właściwości potencjalnie immunogenne. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL obecnie nie ma danych wskazujących, że potencjalna immunogenność produktu leczniczego Ebvallo wpływa na jego bezpieczeństwo lub skuteczność.

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u dzieci i młodzieży. Ośmiu pacjentów było w wieku 2 do 6 lat, 16 pacjentów w wieku 6 do 12 lat, 17 pacjentów w wieku 12 do 18 lat. Częstość, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci były podobne do występujących u osób dorosłych. Działania niepożądane w postaci zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zapalenia kości i szpiku były zgłaszane jako ciężkie tylko u dzieci i młodzieży.

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Ebvallo

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 17.01.2024 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Ebvallo²².

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

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

²² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 17.01.2024].

Ponadto pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

- W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności tabletkleucelu w leczeniu pacjentów z EBV+ PTLD, podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał coroczne aktualizacje dotyczące wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletkleucelu – Co roku (z ponowną oceną);
- Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. *Non-interventional post-authorisation safety study*, PASS): Obserwacyjne badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia w celu opisanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletkleucelu u pacjentów z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną wirusa Epsteina-Barra na terenie Europy – złożenie protokołu: w ciągu 3 miesięcy od otrzymania decyzji o dopuszczeniu do obrotu, raport z postępu badania: co roku (z coroczną ponowną oceną);
- W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tabletkleucelu u pacjentów z EBV+ PTLD, podmiot odpowiedzialny dostarczy końcowe wyniki trwającego wielośrodkowego, otwartego badania fazy trzeciej ATA129-EBV-302: u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub allogenicznym komórkom krwiotwórczym z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną związaną z wirusem Epsteina-Barra po niepowodzeniu leczeniem rytuksymabem lub rytuksymabem i chemioterapią – raporty okresowe z coroczną ponowną oceną, końcowy CSR: grudzień 2027.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 17.01.2024 r.) odnaleziono informację na temat bezpieczeństwa stosowania tabletkleucelu²³. Odnotowano 1 przypadek wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”), który został sklasyfikowany jako ciężki. Przypadek ten dotyczył pacjenta pediatrycznego (wiek 13 lat), który przyjmował tabletkleucel, ale także bortezomib, cyklosporynę, metotreksat, winkrystynę, doksorubicynę, cyklofosfamid i prednizolon. Zareportowane zdarzenia niepożądane w tym przypadku to: nadciśnienie, zapalenie płuc, nieskuteczność leku, zastosowanie *off-label*, zapalenie mięśnia sercowego, reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii i COVID-19.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 17.01.2024 r., odnaleziono 3 zgłoszenia o działaniach niepożądanych tabletkleucelu, z czego 2 dotyczyły zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania a jedno dotyczyło infekcji²⁴.

W bazie EudraVigilance, na dzień 17.01.2024 r. odnotowano jedno zgłoszenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Ebvallo lub substancji czynnej tabletkleucel²⁵. Było związane z zaburzeniami ogólnymi oraz stanami w miejscu podania i zostało oznaczone jako poważne.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ALLELE (ATA129-EBV-302) nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG. W badaniu ALLELE nie oceniano również wpływu terapii produktem leczniczym Ebvallo na jakość życia pacjentów.

Mediana OS w kohorcie pacjentów po HCT nie została osiągnięta zarówno w pierwszym, jak i drugim punkcie odcięcia danych. Mediany OS wśród pacjentów po SOT-R i wśród pacjentów po SOT-R+C wyniosły 16,4 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12. miesiącu wśród pacjentów po HCT było równe 70,1%, a wśród pacjentów po SOT-R i SOT-R+C odpowiednio: 61,5% i 64,3%.

Odsetek odpowiedzi obiektywnych w badaniu był zbliżony w każdej z kohort i był równy 50% w grupie pacjentów po przeszczepieniu komórek i 51,7% w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządu litego. ORR został potwierdzony u 22 z 43 (51,2%) uczestników badania rejestracyjnego. Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 6 (42,9%) pacjentów po HCT i 6 (20,6%) pacjentów po SOT.

²³ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 17.01.2024]

²⁴ WHO VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 17.01.2024].

²⁵ Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html# [dostęp: 17.01.2024]

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wyniosła 1 miesiąc w grupie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i 1,1 miesiąca w grupie pacjentów po SOT i niepowodzeniu leczenia chemioterapią i rytuksymabem. Odpowiedź na leczenie >6 miesięcy została zanotowana u 6 pacjentów po HCT, 4 po SOT-R i 4 po SOT-R+C. Mediana DOR w pierwszym momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. W drugim punkcie odcięcia mediana DOR w kohorcie HCT wyniosła 23 miesiące, a w podgrupie SOT po niepowodzeniu leczenia chemioterapią i rytuksymabem 15,2 miesiąca.

U 6 (42,9%) pacjentów po przeszczepieniu komórek oraz 10 (62,5%) po przeszczepieniu narządu łitego i niepowodzeniu terapii skojarzonej potwierdzona została progresja choroby. Mediana czasu do progresji (TTP) była równa 20,4 miesiąca w kohorcie HCT i 2,8 miesiąca w podgrupie SOT-R+C.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie EPAR Ebvallo wykazała, iż wystąpienie jakiegokolwiek TEAE zostało potwierdzone u 96,1% całej populacji oraz 95,5% populacji chorującej na EBV+PTLD z obu badań. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 40 (58,8%) uczestników badań z EBV+PTLD oraz 56 (54,4%) wszystkich pacjentów badania rejestracyjnego i programu rozszerzonego dostępu łącznie. 25 (36,8%) pacjentów chorych na EBV+PDLT oraz 41 (39,8%) całej populacji badań ALLELE i EBV-CTL-201 doświadczyło jakiegokolwiek TR TEAE. U odpowiednio 10,3% i 10,7% osób TR TEAE zostało zakwalifikowane jako ciężkie. Najczęściej występujące TR TEAE to: gorączka, zmęczenie, niedociśnienie i nudności, a następnie zmniejszenie liczby neutrofilii i biegunka.

TEAE prowadzące do zgonu oraz dyskontynuacji leczenia w badaniu stwierdzono u 10 (14,7%) i 16 (23,5%) chorych na PTLD+EBV oraz 15 (14,6%) i 22 (21,4%) wszystkich pacjentów badania rejestracyjnego i rozszerzonego dostępu. Nie odnotowano zgonów spowodowanych TR TEAE. 1 pacjent w badaniu EBV-CTL-201 zaprzestał przyjmowania leczenia w wyniku TR TEAE.

W badaniu ALLELE. 23 z 43 (53,3%) uczestników badania rejestracyjnego doświadczyło jakiegokolwiek TESAE, w tym: 15 (51,7%) pacjentów kohorty SOT oraz 8 (57,1%) pacjentów kohorty HCT. Najczęściej występujące (>5% przypadków) ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały zaobserwowane wśród całej populacji badania rejestracyjnego to: progresja choroby (18,6%), sepsa (11,6%), ostre uszkodzenie nerek, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa oraz wymioty (po 7%). Łącznie u 4 uczestników (9,3%) wystąpiło ciężkie zdarzenie powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowanym lekiem.

Uwagi Analityków:

W opinii analityków znacznym ograniczeniem wnioskowania w zakresie skuteczności ocenianej technologii jest fakt, iż jedynym punktem końcowym, dla którego przedstawione zostały wyniki dla wszystkich pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego, tj. 29 pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego (kohorta SOT) oraz 14 pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (kohorta HCT), jest wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR). Wyniki analizy skuteczności zawarte w EPAR Ebvallo przedstawione zostały dla dwóch punktów odcięcia danych (07.05.2021 i 05.11.2021 r.). Jedynie wyniki kohorty HCT zostały przedstawione dla obydwu punktów odcięcia. W kohorcie SOT, w pierwszym punkcie odcięcia (07.05.2021) zawarte są wyniki jedynie dla podgrupy SOT-R, a w drugim punkcie odcięcia (05.11.2021) jedynie dla podgrupy SOT-R+C.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Leczenie polega na podaniu szeregu dawek we wstrzyknięciach zawierających dyspersję żywotnych limfocytów T w jednej lub kilku fiolkach. Każda fiołka zawiera 1 ml dostarczonej objętości produktu leczniczego Ebvallo w stężeniu $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ żywotnych limfocytów T/ml dyspersji do wstrzykiwań. Zalecana dawka produktu Ebvallo zawiera 2×10^6 żywotnych limfocytów T na kilogram masy ciała pacjenta. Obliczenie dawki:
 - Masa ciała pacjenta (kg) \times dawka docelowa (2×10^6 żywotnych limfocytów T/kg) = Liczba żywotnych limfocytów T do podania
 - Liczba żywotnych limfocytów T do podania \div Rzeczywiste stężenie (żywotnych limfocytów T/ml)* = Potrzebna objętość rozmrożonej dyspersji komórkowej (ml). Produkt leczniczy jest podawany przez wiele 35-dniowych cykli, w trakcie których pacjenci otrzymują produkt Ebvallo w 1., 8. i 15. dobie cyklu, a następnie są obserwowani do 35. dnia. Odpowiedź na leczenie oceniana jest około 28. dnia. Liczba cykli podawania produktu leczniczego zależy od odpowiedzi na leczenie (...). W razie nieuzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi pacjentom można podać inną, dostępną serię produktu Ebvallo z inną restrykcją HLA (maksymalnie do 4 różnych restrykcji).”
- Przyjęto średnią masę ciała równą 48,5 kg (jest to średnia masa pacjentów w badaniu ALLELE).
- Koszty oszacowano dla wariantu minimalnego – 1 cykl terapii lekiem Ebvallo oraz wariantu maksymalnego – 9 cykli terapii lekiem Ebvallo. Wariant minimalny i maksymalny określono na podstawie informacji zawartej w EPAR Ebvallo o medianie cykli podawania tabletkleucelu wśród pacjentów chorujących na PTLD we wszystkich badaniach klinicznych i programach rozszerzonego dostępu.
- Na czas pobierania danych z [redacted], dane o cenie leku Ebvallo były dostępne dla [redacted]. Dostępna cena była [redacted]. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 ml substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 16.01.2024 r. wynoszącego [redacted] za [redacted] (Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 16.01.2024 r.).

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 22. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted]	[redacted]	Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 16.01.2024r.
Zalecana liczba limfocytów T do podania	$9,7 \times 10^7$	ChPL Ebvallo
Rzeczywiste średnie stężenie (żywotnych limfocytów T/ml)	$5,05 \times 10^7$	ChPL Ebvallo
Objętość rozmrożonej dyspersji komórkowej na 1 podanie (ml)	1,92	ChPL Ebvallo
Cena tabletkleucelu za ml [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Tabela 23. Oszacowanie kosztów terapii produktem leczniczym Ebvallo

Substancja czynna	Dawka na podanie [ml]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [ml]	Cena za 1 ml [PLN]	Koszt na 1 podanie [PLN]	Koszt jednego cyklu [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x3	6	7=2x6	8=3x7	9=4x8
Wariant minimalny								
Tabelekleucel	1,92	3	1	5,76				
Wariant maksymalny								
Tabelekleucel	1,92	3	9	51,86				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Oszacowanie rocznych kosztów terapii (9 cykli)

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Ebvallo)		0	
Średni		0	
Maksymalny (+20% ceny Ebvallo)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Metodyka

1. Definicje:

Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

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

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji obrazujący przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w kohorcie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT) oraz podgrupie po niepowodzeniu terapii skojarzonej rytuksymabem oraz chemioterapią w kohorcie pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego (SOT-R+C).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego ALLELE, tj. przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów w kohorcie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT) oraz podgrupie po niepowodzeniu terapii skojarzonej rytuksymabem oraz chemioterapią w kohorcie pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego (SOT-R+C).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość efektu interwencji została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).

-
- Przewidywane lata życia (LY) zostały wyliczone jako wartość RMST interwencji w kohortach HCT i SOT-R+C.

4. Etapy procesu:

I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*²⁶. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*²⁷. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion, AIC*).

7.2.2. Założenia

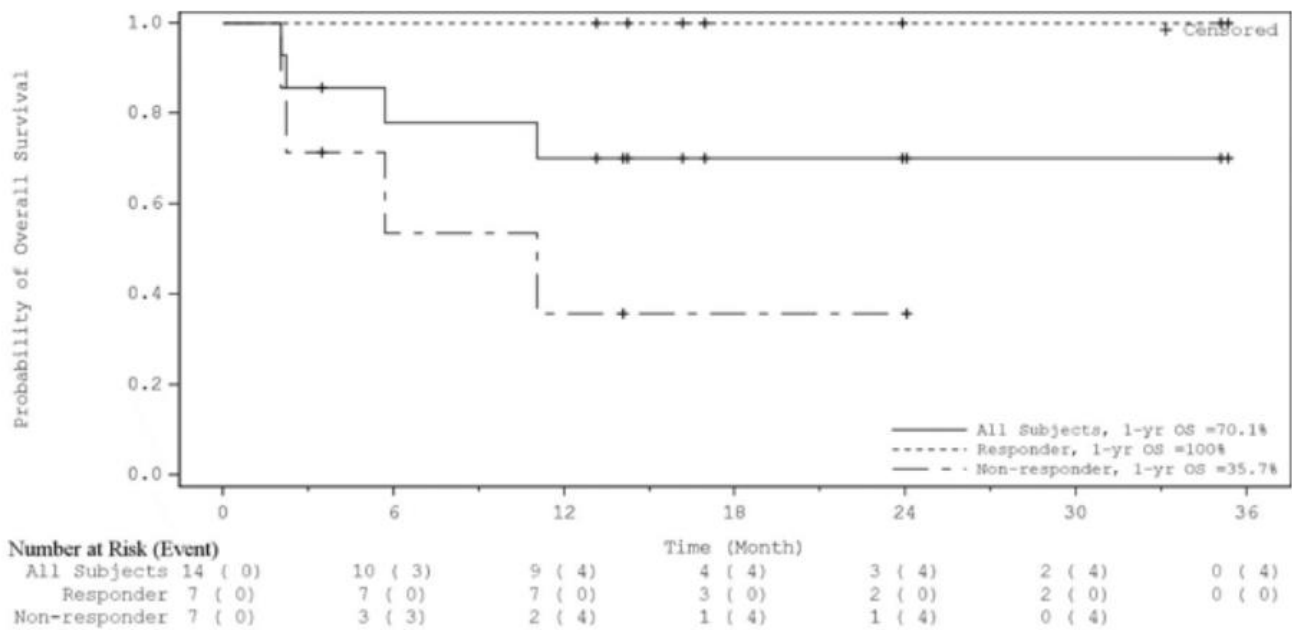
- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ALLELE, przyjęto model oparty na przeżyciu całkowitym OS.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.
- Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii zostały przedstawione w rozdziale 7.1.

7.2.3. Dane wejściowe

Zgodnie z przyjętymi założeniami, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresów Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego ALLELE, które zostały przedstawione poniżej.

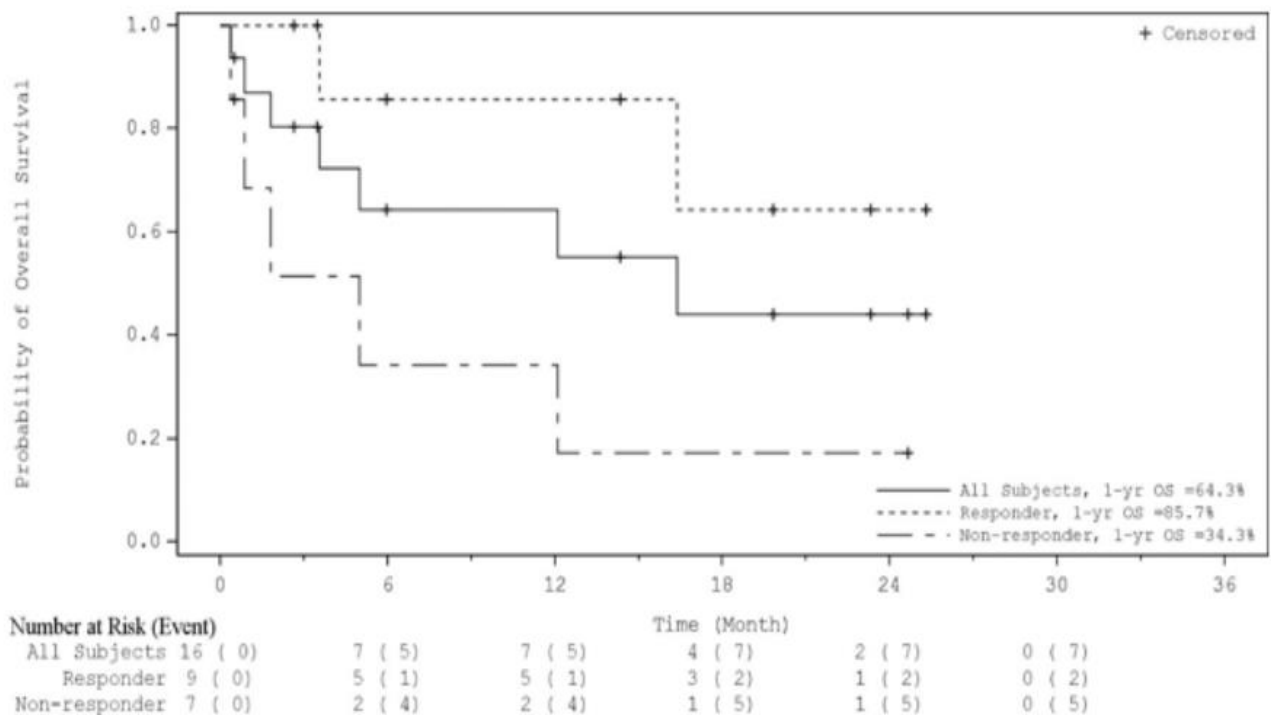
²⁶ A. Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023]

²⁷ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w kohorcie HCT (data odcięcia: 05.11.2021)

EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.07.2023].



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w kohorcie SOT-R+C (data odcięcia: 05.11.2021)

EPAR Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.07.2023].

7.2.4. Wyniki

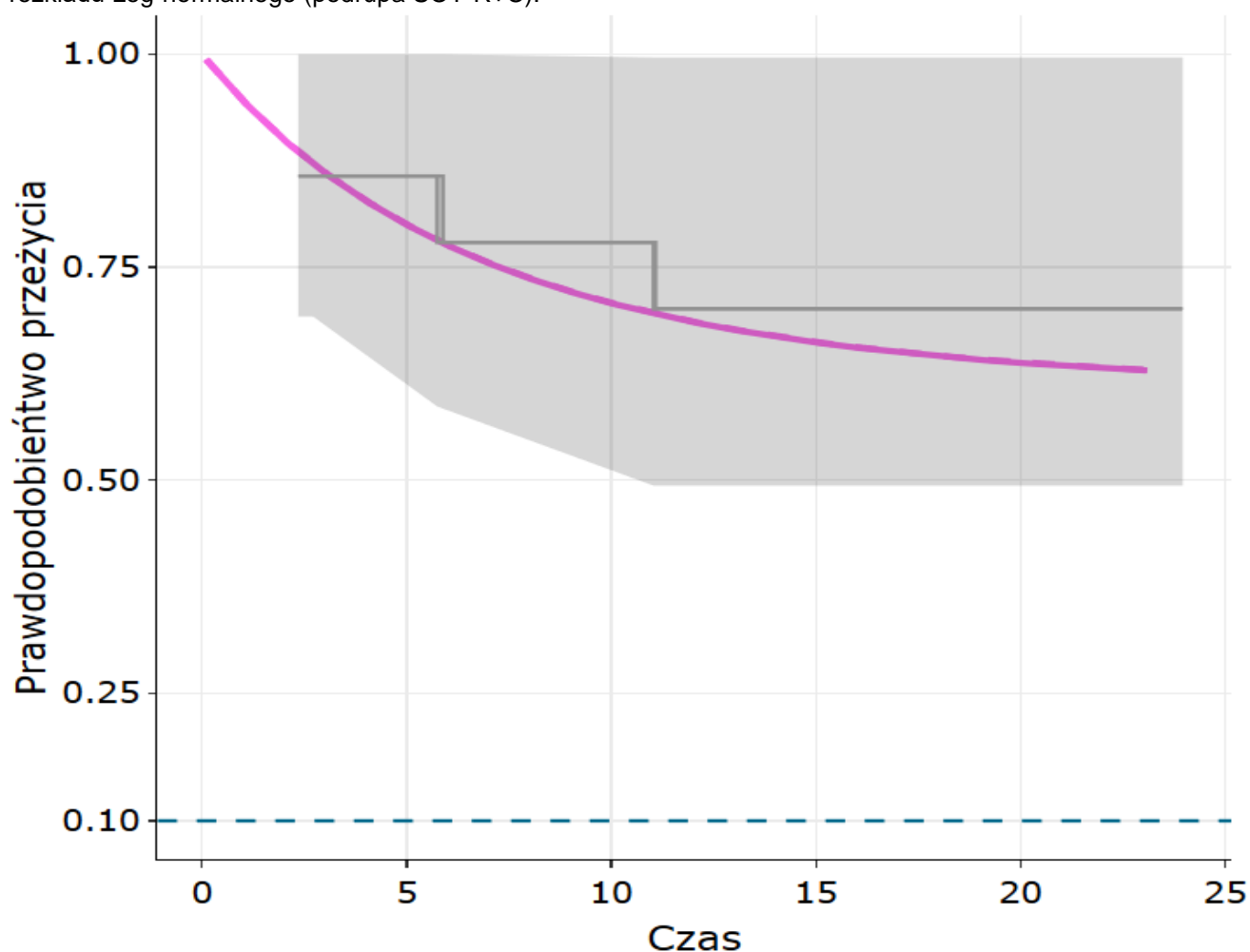
Analiza kliniczna

Tabela 25. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie badania (tau=24)

	RMST	0.95 LCI	0.95UCI
Kohorta HCT			
RMST [msec]	18,45	13,82	23,08
LYG [lata]	1,54	1,15	1,92
Podgrupa SOT-R+C			
RMST [msec]	14,41	9,18	19,64
LYG [lata]	1,20	0,77	1,64

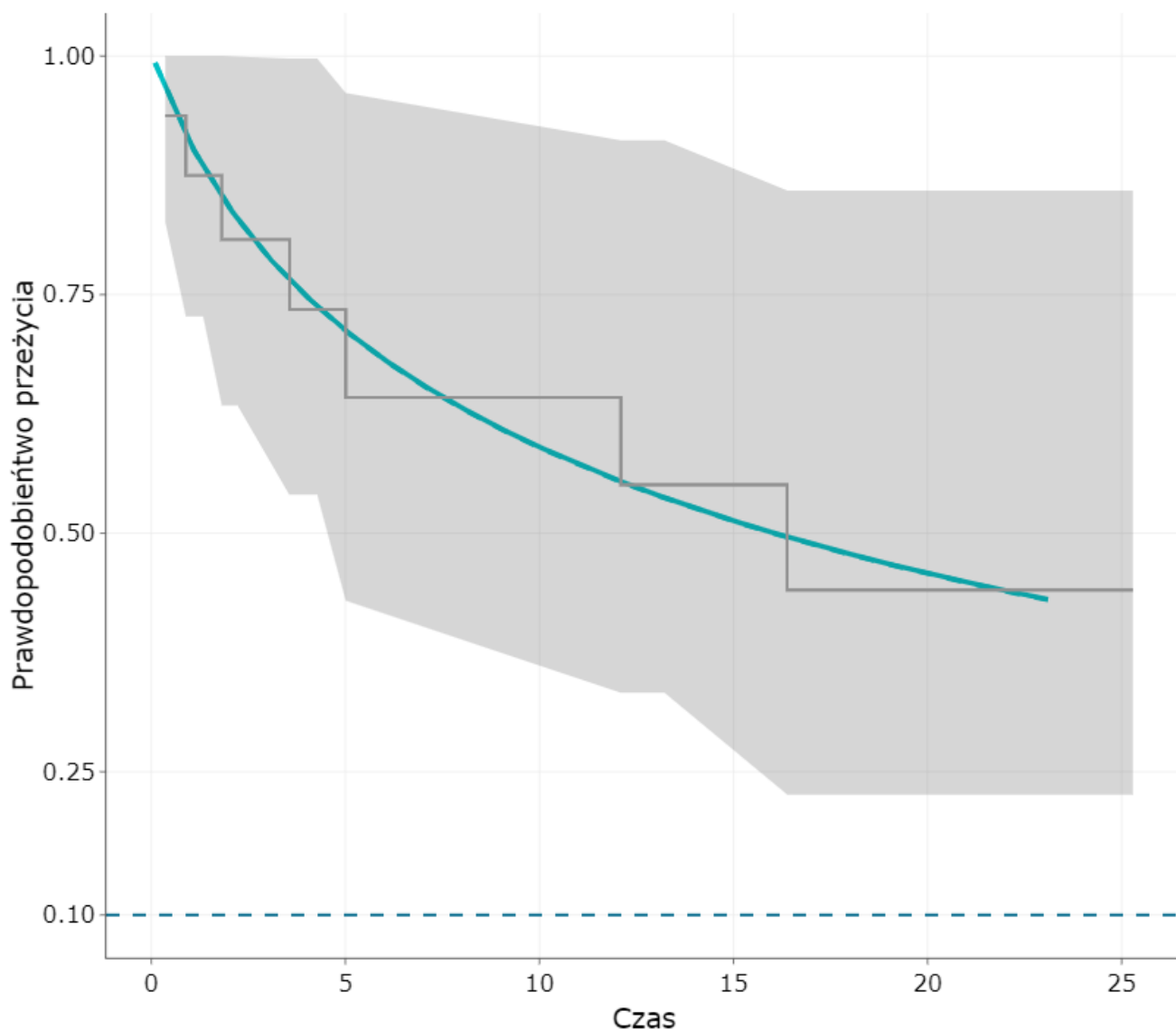
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu Gompertza (kohorta HCT) oraz rozkładu Log-normalnego (podgrupa SOT-R+C).



Rysunek 7. Ekstrapolacja funkcji przeżycia dla kohorty HCT przy użyciu rozkładu Gompertza

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 8. Ekstrapolacja funkcji przeżycia dla podgrupy SOT-R+C przy użyciu rozkładu Log-normalnego

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Podsumowanie:

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie badania w kohorcie HCT wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 1,92 LY;
- w wariancie oczekiwanym: 1,54 LY;
- w wariancie pesymistycznym: 1,15 LY.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie badania w podgrupie SOT-R+C wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 1,64 LY;
- w wariancie oczekiwanym: 1,20 LY;
- w wariancie pesymistycznym: 0,77 LY.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne ALLELE było badaniem jednoramiennym) Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii lekiem Ebvallo na jednego pacjenta wyniósł w wariantcie minimalnym ok. [redacted], a w wariantcie maksymalnym [redacted].

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Ebvallo we wskazaniu w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11 lipca 2023 roku, aktualizację wykonano 17 stycznia 2024. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4. Strategie wyszukiwania.

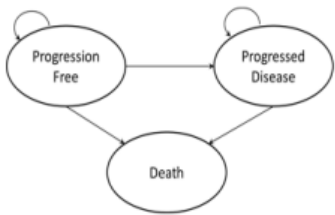
Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Ebvallo* i *tabelecleucel*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- 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/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej leku Ebvallo. W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono informację jednej zakończonej analizie ekonomicznej dla ocenianej technologii wykonanej przez HAS.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2023</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/ebvallo_26092023_a_vis_economique.pdf</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci dorośli i pediatryczni w wieku 2 lat i starsi z nawrotową lub oporną na leczenie chorobą LPT-EBV+, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p><u>Interwencja:</u> tabletleucel</p> <p><u>Komparator:</u> standardowa opieka</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>, ICUR) + analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>, ICER)</p> <p><u>Perspektywa:</u> francuski płatnik publiczny</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 7 lat (analiza wrażliwości przeprowadzona dla 5 lat oraz 10 lat)</p>	<p>Ebvallo vs najlepsza standardowa opieka</p>	<p>Metoda, na której opiera się ocena ekonomiczna wnioskodawcy dla tabletleucelu we wskazanej populacji, nie jest akceptowalna dla analizy kosztów-użyteczności. Ocena ekonomiczna tabletleucelu budzi jedno zasadnicze, 3 poważne i 6 drobnych zastrzeżeń. Główne zastrzeżenie dotyczy, z jednej strony, źródeł danych dotyczących jakości życia wykorzystanych w analizie referencyjnej, a z drugiej strony, trafności i wiarygodności metod zaproponowanych w celu oszacowania wyników użyteczności dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia po progresji (PPS).</p>

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>Stopa dyskontowa: 2,5% (analiza wrażliwości przeprowadzona dla 0% oraz 4,5%)</p> <p>Źródło danych: badanie ALLELE (tabelekleucel) oraz badanie retrospektywne RS002 (standardowa opieka) – porównanie pośrednie.</p> <p>Model: typu „partitioned survival” (przeżycie wolne od progresji, przeżycie po progresji, zgon).</p>  <pre> graph TD A((Progression Free)) --> B((Progressed Disease)) A --> C((Death)) B --> C </pre> <p>Analiza wrażliwości: przeprowadzono deterministyczne analizy głównych parametrów (dane kliniczne, dane dotyczące kosztów i stosowania leczenia, dane dotyczące użyteczności). Wykorzystano minimalne i maksymalne granice 95% przedziałów ufności dla parametrów modelu, a gdy były one niedostępne, zastosowano arbitralne granice +/-20%.</p>		<p>Trzy poważne uwagi dotyczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • założenia, że efekt leczenia zostanie utrzymany na korzyść tablekleucelu; preferowany powinien być scenariusz modelujący utratę efektu leczenia w czasie, • wyboru niezależnej ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego na korzyść tablekleucelu, • braku omówienia i interpretacji różnic zaobserwowanych podczas wewnętrznej walidacji wyników modelu. <p>Przy progu gotowości to zapłaty wynoszącym 390 tys. EUR/LY, prawdopodobieństwo opłacalności zastosowania ocenianej technologii wynosiło 80%.</p> <p>Przy deklarowanej cenie za dawkę, w horyzoncie czasowym wynoszącym 7 lat analiza w porównaniu do leczenia standardowego daje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdyskontowaną różnicę kosztów całkowitych na pacjenta w wysokości 565 228 EUR (≈2,5 mln PLN*); • zdyskontowaną różnicę w korzyściach zdrowotnych wynoszącą 1,96 dla zyskanych lat życia; • wnioskodawca obliczył ICUR na poziomie 367 590 EUR/QALY (≈1,6 mln PLN*/QALY) – zakwestionowane przez Komisję Gospodarczą i Zdrowia Publicznego • wnioskodawca obliczył ICER na poziomie 287 822 EUR/LYG (≈1,3 mln PLN*) dla tablekleucelu w porównaniu z leczeniem standardowym – zaakceptowane przez Komisję Gospodarczą i Zdrowia Publicznego. • QALYs= 2,25 dla Ebvallo oraz 0,71 dla BSC; QALYG= 1,54. <p>Analiza porównawcza, oparta na uzyskanych latach życia skorygowanych o jakość, została unieważniona przez główne zastrzeżenie dotyczące źródeł danych dotyczących jakości życia i metody szacowania użyteczności związanych ze stanami zdrowia modelu.</p> <p>Głównym czynnikiem mającym wpływ na koszty jest zmienna liczba dawek otrzymanych przez pacjenta.</p> <p>Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z dużą ostrożnością ze względu na ograniczony poziom dowodów naukowych.</p> <p>Biorąc pod uwagę zidentyfikowane źródła niepewności, wyniki analizy efektywności muszą być potwierdzone danymi zebranymi w warunkach rzeczywistych, mającymi na celu w szczególności udokumentowanie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - wpływu skuteczności stosowania tablekleucelu w średnim/długim okresie w ocenianych wskazaniach u pacjentów ; - wyników użyteczności związanych ze stanem zdrowia pacjentów w różnych modelowanych stanach.

*Kurs 1 EUR= 4,3934 PLN na podstawie: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 17.01.2024]

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

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ebvallo i tablekleucel w wskazaniu: w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana, 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/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.07.2023, zaktualizowano dnia 17.01.2024 roku przy zastosowaniu słowa kluczowego *Ebvallo* i *tablecleucel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 zakończone rekomendacje refundacyjne, z czego 2 były pozytywne (HAS oraz G-BA). W przypadku NICE zakończono ocenę nie wydając żadnej rekomendacji ze względu na brak przedstawienia przez wnioskodawcę dostatecznych dowodów o skuteczności leku. W Niderlandach prace trwają. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10204	W leczeniu zespołu limfoproliferacyjnego po przeszczepie wywołanego wirusem Epsteina-Barra	19 października 2023 r. zakończono przeprowadzenie oceny; nie wydano żadnej rekomendacji.	NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących stosowania tablekleucel (Ebvallo) w ocenianym wskazaniu ze względu na nie przedstawienie przez firmę dowodów na skuteczność leku Ebvallo.
Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2023 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/947/#zweckmaeige-vergleichstherapie	Nawracająca lub oporna na leczenie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (EBV+ PTLD), wcześniej leczona, od 2 roku życia	Ocena pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 5 października 2023 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną tablekleucel Uzasadnienie: Dodatkowa korzyść zdrowotna jest uważana za udowodnioną poprzez przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianej technologii. Roczny koszt terapii Ebvallo wyniósł 535 500 EUR – 2 142 000 EUR (≈2,4 mln PLN – 9,4 mln PLN*).
Haute Autorité de Santé (HAS) 2023 Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-	w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną	07 czerwca 2023 r. wydano ocenę pozytywną	Rada Przejrzystości uznała, że: <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie, o którym mowa we wniosku, stanowi poważną, rzadką i wyniszczającą chorobę, ponieważ rokowanie pacjentów z chorobą limfoproliferacyjną związaną z EBV jest złe, a ryzyko zgonu wysokie.

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
06/ebvallo_decision_et_av_isct_ap199.pdf	wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana		<ul style="list-style-type: none"> Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki. <p>Rada Przejrzystości uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Ebvallo w zarejestrowanym wskazaniu są znaczące, w związku z czym wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia tabletkleucelu do wykazu leków refundowanych.</p>
Zorginstituut Nederland Niderlandy 2023 https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen	w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana	W trakcie oceny	<p>Leki o wysokiej cenie lub dużym ryzyku finansowym poddawane są dodatkowej ocenie na podstawie czterech kryteriów: zapotrzebowanie, skuteczność, opłacalność, wykonalność. Podczas oceny biorą udział dwie niezależne komisje. Na podstawie wystawionych opinii Ministerstwo podejmuje decyzję o włączeniu leku do publicznych planów zdrowotnych.</p>

*Kurs 1 EUR= 4,3934 PLN na podstawie: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 17.01.2024]

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

Podsumowanie:

W rekomendacji pozytywnej z Francji (HAS) zwraca się głównie uwagę na to, iż PDLT+EBV stanowi poważną, rzadką i wyniszczającą chorobę oraz fakt, że nie ma odpowiedniej opcji terapeutycznej w jej leczeniu. Ponadto według HAS lek Ebvallo został uznany za innowacyjny, ponieważ zapewnia nowe możliwości zarządzania chorobą oraz stanowi zaspokojenie potrzeby zdrowotnej w sytuacji, gdy immunochemioterapia lub chemioterapia nie są wystarczająco skuteczne. Z drugiej strony ocena ekonomiczna tabletkleucelu budziła jedno zasadnicze, 3 poważne i 6 drobnych zastrzeżeń. Dotyczyły one źródeł danych dotyczących jakości życia wykorzystanych w analizie referencyjnej oraz trafności i wiarygodności metod zaproponowanych w celu oszacowania wyników użyteczności dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia po progresji (PPS).

NICE zakończyło ocenę nie wydając żadnej rekomendacji ze względu na brak dostarczenia przez wnioskodawcę dostatecznych danych pozwalających na wnioskowanie w zakresie skuteczności tabletkleucelu. Zorginstituut Nederland Niderlandy są w trakcie oceny produktu leczniczego Ebvallo i ich rekomendacja refundacyjna nie została jeszcze opublikowana.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie badania w kohorcie HCT wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **1,92** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,54** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **1,15** LY.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci przewidywanych lat życia (LY) w horyzoncie badania w podgrupie SOT-R+C wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **1,64** LY;
- w wariancie oczekiwanym: **1,20** LY;
- w wariancie pesymistycznym: **0,77** LY.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji (główne badanie rejestracyjne ALLELE było badaniem jednoramiennym) Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od wykonania analizy efektywności kosztów w niniejszym opracowaniu. Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii

lekiem Eivallo na jednego pacjenta wyniósł w wariacie minimalnym [REDACTED], a w wariacie maksymalnym [REDACTED].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz przeszukiwania stron internetowych odnaleziono jedną zakończoną analizę ekonomiczną dotyczącą leku Eivallo wykonaną przez HAS. Obliczony przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik użyteczności wyniósł **367 590 EUR/QALY** ($\approx 1,6$ mln PLN/QALY), natomiast ICER = **287 822 EUR/LYG** ($\approx 1,3$ mln PLN/LYG). Z kolei zyskane lata życia w porównaniu ze standardową opieką zdrowotną były równie 1,96 LYG, natomiast lata życia skorygowane o jakość to 1,54 QALYG.

W jednej rekomendacji pozytywnej z Francji (HAS) zwraca się głównie uwagę na to, iż PDLT+EBV stanowi poważną, rzadką i wyniszczającą chorobę oraz fakt, że nie ma odpowiedniej opcji terapeutycznej w jej leczeniu. Ponadto według HAS lek Eivallo został uznany za innowacyjny, ponieważ zapewnia nowe możliwości zarządzania chorobą oraz stanowi zaspokojenie potrzeby zdrowotnej w sytuacji, gdy immunochemioterapia lub chemioterapia nie są wystarczająco skuteczne. Dla niemieckiej organizacji HTA dopuszczenie produktu leczniczego Eivallo do obrotu jest wystarczającym dowodem na skuteczność ocenianej interwencji.

Zorginstituut Nederland Niderlandy są w trakcie oceny produktu leczniczego Eivallo i ich rekomendacja refundacyjna nie zostały jeszcze opublikowane.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne – brak komparatora (ze względu na brak danych dotyczących przebiegu tej rzadkiej choroby w zróżnicowanej populacji brak komparatora uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji).
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (najdłuższa mediana czasu obserwacji wynosiła 14,1 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

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

- Badanie nie było przeprowadzane w Polsce.
- Brak informacji dotyczącej rasy pacjentów w badaniu.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (5) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne ALLELE (ATA129-EBV-302) jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Ebvallo na jednego pacjenta oszacowano na [] w wariancie minimalnym oraz [] w wariancie maksymalnym.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania rejestracyjnego (badanie jednoramienne) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

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

9.1. Populacja docelowa

Osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażone wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Przeżycie całkowite (ang. Overall survival, OS).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*, ORR).

Wskaźnik całkowitych (ang. *Complete Response*, CR).

Wskaźnik trwałych odpowiedzi (ang. *Durable Response Rate*, DRR).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zalecana dawka produktu Ebvallo zawiera 2×10^6 żywotnych limfocytów T na kilogram masy ciała pacjenta. Produkt leczniczy jest podawany przez wiele 35-dniowych cykli, w trakcie których pacjenci otrzymują produkt Ebvallo w 1., 8. i 15. dobie cyklu, a następnie są obserwowani do 35. dnia. Odpowiedź na leczenie oceniana jest około 28. dnia. Liczba cykli podawania produktu leczniczego zależy od odpowiedzi na leczenie. W razie nieuzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi pacjentom można podać inną, dostępną serię produktu Ebvallo z inną restrykcją HLA (maksymalnie do 4 różnych restrykcji).

- Mediana OS wśród pacjentów po przeszczepieniu narządu litego: co najmniej 16 miesięcy;
- Prawdopodobieństwo OS w 12. miesiącu wśród pacjentów po HCT, SOT-R i SOT-R+C nie mniej niż – ok. 70%, 61% i 64%;
- ORR u biorców przeszczepów komórek krwiotwórczych i narządów litych: nie mniej niż ok. 51%;
- CR potwierdzony u co najmniej ok. 42% pacjentów po HCT i ok. 20% pacjentów po SOT;
- DRR >6 miesięcy wśród pacjentów po HCT, SOT-R i SOT-R+C co najmniej – ok. 42%, 30% i 25%.

10. PIŚMIENICTWO

Wytyczne kliniczne	
ASoT IDCOP 2019	U.D. Allen, J.K. Preiksaitis, <i>Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice</i> , Clinical Transplantation. 2019;33:e13652; DOI: 10.1111/ctr.13652.
BHS 2021	N. Shah, T.A. Eyre, D. Trucker, S. Kassam et al., <i>Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients — A British Society for Haematology Guideline</i> , British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2021, 193, 727–740; DOI: 10.1111/bjh.17421
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 6.2023 — October 10, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [dostęp: 18.01.2024]
PTOK 2020	J.M. Zaucha, 2.16. <i>Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne</i> , Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory... 2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.16.%20Potransplantacyjne_choroby_limfoproliferacyjne_200520.pdf [dostęp: 18.01.2024]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
GBA 2023	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/947/#zweckmaeige-vergleichstherapie [dostęp: 18.01.2024]
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/ebvallo_decision_et_avisct_ap199.pdf [dostęp: 18.01.2024]
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/ebvallo_26092023_avis_economique.pdf [dostęp: 18.01.2024]
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/TA923 [dostęp: 18.01.2024]
Zorg 2023	https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen [dostęp: 18.01.2024]
Pozostałe publikacje	
ChPL Ebvallo	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.01.2024].
EPAR Ebvallo	European Public Assessment Report for Ebvallo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ebvallo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.01.2024].
EudraVigilance 2024	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków EudraVigilance https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html# [dostęp: 17.01.2024]
FDA 2024	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 17.01.2024]
Li Liu 2020	L. Liu, Q. Liu, S. Feng, <i>Management of Epstein–Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> , Ther. Adv. Hematol. 2020, 11: 1–15 DOI: 10.1177/2040620720910964.
Milpied 2000	M. Milpied et al., <i>Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: A retrospective analysis on 32 patients</i> , Annals of Oncology 11 (Suppl. 1): SI 13- SI 16, 2000
NBP	Tabela nr 011/A/NBP/2024 z dnia 16.01.2024r., https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela/ [dostęp: 17.01.2024]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 17.01.2024].
Orphanet	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10952&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=70568&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Post-transplant-lymphoproliferative-disease&title=Post-transplant%20lymphoproliferative%20disease&search=Disease_Search_Simple
Petrara 2015	M.R. Petrara, S. Giunco, D. Serraino, R. Dolcetti, A. De Rossi, <i>Post-transplant lymphoproliferative disorders: From epidemiology to pathogenesis-driven treatment</i> , Cancer Letters 369 (2015) 37–44, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383515005364?via%3Dihub [dostęp: 18.01.2024].
Poltransplant Biuletyn 2022	Poltransplant Biuletyn Informacyjny, Centrum Organizacyjno- Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant, Al. Jerozolimskie 87, 02- 001 Warszawa,, Redaktor Naczelny: J. Czerwiński, Redakcja: P. Malanowski, A. Grzywacz, https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf [dostęp: 18.01.2024]
Rozporządzenie MZ szpital	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, Dz.U.2023.870 t.j. z dnia 2023.05.09. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001520/O/D20131520.pdf [dostęp: 18.01.2024].

Shahid 2021	S. Shahid, S. E. Prockop, <i>Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: beyond chemotherapy treatment</i> , <i>Cancer Drug Resist</i> 2021;4:646-64, https://dx.doi.org/10.20517/cdr.2021.34
Skrzypek-Mikulska 2016	A. Skrzypek-Mikulska, <i>Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna po przeszczepie nerki</i> , artykuł ukazał się w <i>Przeglądzie Urologicznym</i> 2016/2 (96), http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?2933&print=1 [dostęp: 18.01.2024].
Szulgo 2012	A.Szulgo, W. Starzec, J. M. Zaucha, <i>Aktualne rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych</i> , <i>Hematologia</i> 2012, tom 3, nr 2, 127–135.
URPL 2024	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 17.01.2024].
VigiAccess 2024	WHO VigiAccess https://vigiaccess.org/ [dostęp: 17.01.2024].
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.) https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 13.02.2024].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Ebvallo – wybrane fragmenty

Disease or condition

Ebvallo is indicated for the treatment of patients with Epstein-Barr Virus positive post-transplant lymphoproliferative disease (EBV+ PTLD) who have received at least one prior therapy. For solid organ transplant patients, prior therapy includes chemotherapy unless chemotherapy is considered inappropriate.

Epidemiology and risk factors

EBV+ PTLD is a rare and aggressive haematological malignancy that can occur after solid organ transplant (SOT) or haematopoietic cell transplant (HCT) due to immunosuppression that is induced to prevent graft rejection. The estimated annual incidence of EBV+ PTLD in the EU is approximately 125 to 150 patients in the SOT setting and approximately 90 to 140 patients in the HCT setting. Several risk factors have been shown to increase the risk of PTLD; these include infection, degree and duration of immunosuppression, age and race of recipient, type of allograft, and genetic factors.

Biologic features

EBV is a DNA virus of the gamma herpes family. The virus can insert its genome into the B cells and can induce uncontrolled B cell proliferation. Once the primary infection resolves, the virus persists in resting B cells. In case of immunosuppression after solid organ transplantation or haematopoietic stem cell transplantation a consequence is the inhibition of anti- EBV-specific CD3 T cells. In this setting, the EBV-infected B cells may proliferate uncontrolled. This proliferation might be especially strong when patients are EBV negative and acquire an infection when immunosuppressed.

Clinical presentation and prognosis

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are lymphoid and/or plasmacytic proliferations that occur in the setting of solid organ or allogeneic haematopoietic cell transplantation as a result of immunosuppression. They are among the most serious and potentially fatal complications of transplantation. The majority is related to the presence of Epstein-Barr virus (EBV).

Lymphadenopathy is often absent, and symptoms are usually due to interference with the function of involved organs. Classic B symptoms such as pyrexia, sweats, and weight loss can occur. Clinical features of PTLD are often non-specific, while extranodal involvement is common, including gastrointestinal tract (GIT), lungs, skin, bone marrow (BM), and central nervous system (CNS). Rarely, BM involvement can be the only disease site. PTLD typically has a more rapid onset in HCT patients, with median time of 4–6 months after transplant.

Most PTLD cases are B cell (5–10% T/NK cell or Hodgkin lymphoma), while approximately one-third are EBV-negative. World Health Organization (WHO) diagnostic categories are: early lesions, polymorphic, and monomorphic PTLD; although in practice, a clear separation is not always possible.

Management

First-line treatment:

- *Reduction of immunosuppression is the first step in the therapy of PTLD.*
- *Rituximab, a monoclonal anti-CD20 antibody is used off-label in patients with polymorphic PTLD, or monomorphic diffuse large B-cell lymphoma-like PTLD.*
- *Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-cell therapy.*

Second-line therapy:

Second-line therapy options include cellular therapy (DLI or CTLs) or chemotherapy±rituximab (CHOP/R-CHOP). However, the use of DLI for EBV-PTLD is not recommended in any line of therapy in the most recent National Comprehensive Cancer Network non-Hodgkin lymphoma treatment guidelines

The international phase 2 PTLD-1 trial established sequential therapy of 4 cycles of weekly intravenous (IV) rituximab at standard dose (375 mg/m²) followed by 4 cycles of standard dose CHOP-21 chemotherapy (50 mg/m² doxorubicin; 750 mg/m² cyclophosphamide, 1.4 mg/m² vincristine, 50 mg/m² prednisolone) every 21 days alongside mandatory granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

11.2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 28. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowa lub oporna na leczenie postać potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020, Polska, http://onkologia.zalenciana.med.pl/pdf/zalenciana_PTOK_tom2_2.16.%20POTransplantacyjne_choroby_limfoproliferacyjne_200520.pdf</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia PTOK zostały opublikowane przed rejestracją tabletkleucelu.</p> <p>SOT-PTLD Leczenie – choroba oporna lub nawrotowa: Nie istnieją rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku opornych postaci PTLD. Grupa niemiecka w przypadku oporności na leczenie lub wznowy wczesnych CD20+ PTLD stosuje schemat R-CE (karboplatyna — AUC4 dzień 1., etopozyd 120 mg/ /m2 dzień 1.–3., co 21 dni), o ile chory kwalifikuje się do CTH. W przypadku wznów późnych stosowane jest leczenie podobne jak w pierwszej linii (zastosowanie rytuksymabu (R) w monoterapii (4 podania w dawce 375 mg/m² co 7 dni), a następnie u chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję, należy kontynuować podawanie R w monoterapii co 3 tygodnie (4 dodatkowe cykle), natomiast u pozostałych pacjentów zastosować 4 cykle R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w przypadku PTLD CD20+ o morfologii DLBCL: leczenie sekwencyjne (IA), silna rekomendacja; – leczenie innych rzadkich podtypów PTLD: indywidualizowane, brak silnych rekomendacji (IIIC); – leczenie przeciwwirusowe w PTLD EBV+ nie jest zaleceane (IIID) (z wyjątkiem biorcy EBV seronegatywnego); – leczenie wspomagające — zalecane i generalnie rekomendowane (IIB). <p>HSCT-PTLD Leczenie HSCT-PTLD: Leki przeciwwirusowe, takie jak gancyklowir, nie są rutynowo stosowane, hamują bowiem jedynie proliferację wirusa, nie hamują zaś proliferacji komórek B. W codziennej praktyce klinicznej, poza redukcją immunosupresji, stosuje się rytuksymab w monoterapii (375 mg/m²). W przeciwieństwie do leczenia PTLD po SOT nie ma zaleceń dotyczących czasu leczenia rytuksymabem. Zazwyczaj jest ono kontynuowane do czasu obniżenia się wiremii EBV poniżej progu detekcji.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia PTLD po allo-HSCT Leczenie PTLD po allo-HSCT obejmuje redukcję immunosupresji (o ile możliwe) i zastosowanie rytuksymabu (375 mg/m²) do czasu obniżenia wiremii EBV poniżej 10⁵ kopii/10⁵ komórek jednojądrzastych (IIA). Leczenie przeciwwirusowe hamujące proliferację wirusa EBV nie jest rutynowo zalecane w leczeniu PTLD po allo-HSCT (II E).</p>
<p>BHS 2021, Wielka Brytania https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.17421</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją tabletkleucelu.</p> <p>Therapy for relapsed or refractory PTLD <i>There are no prospective data to guide the treatment of patients with refractory or relapsed (R/R) PTLD. The evidence base is limited to case reports across various histological subtypes. In patients who are unresponsive to rituximab, using R-CHOP is a reasonable and logical approach. A sequential approach as in front-line therapy can be considered if relapse post rituximab monotherapy occurs late. Extrapolating treatments from R/R DLBCL in immunocompetent patients is reasonable but this approach has little evidence in R/R PTLD. Particular attention should be paid to the toxicities of salvage chemotherapy in relation to the underlying SOT and patient comorbidities. Patients should be offered enrolment in a clinical trial where available</i> <i>If available, autologous or allogeneic EBV-directed CTLs should be considered in patients with R/R EBV-positive PTLD</i></p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patients that relapse post-R-CHOP should be carefully selected for intensive second-line chemotherapy followed by autologous stem cell transplant if a good remission is achieved (2B).</i> • <i>Treatment of PTLD with EBV-specific CTLs should be considered where available with R/R EBV-positive PTLD (1C).</i> • <i>Patients with relapsed/refractory PTLD should be offered clinical trials where available (1C).</i> <p>Quality of Evidence: (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect; (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate; (C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate; (D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain.</p> <p>Strength of Recommendation: Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.</p>

	<p><i>Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate</i></p>
<p>AST IDCOP 2019, USA, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13652</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed rejestracją tabletkleucelu.</p> <p><i>Treatment recommendations:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. We recommend rituximab monotherapy as the next level of treatment for adult and pediatric CD20+ PTLD in patient with progressive disease after RIS (adults: strong/high, pediatric strong/ moderate).</i> <i>2. In patients able to tolerate therapy, we recommend cytotoxic chemotherapy for CD20+ PTLD in patients who have progressive disease after rituximab induction therapy (adult: strong/moderate, pediatric: strong/very low).</i> <i>3. In children with EBV + PTLD, the low-dose cyclophosphamide and prednisone regimen plus rituximab are recommended (strong/very low).</i> <i>4. The routine use of EBV viral load monitoring in peripheral blood to monitor treatment response to EBV + PTLD is not recommended (weak/very low).</i>
<p>NCCN, 2023, USA, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii.</p> <p>MONOMORPHIC PTLD (B-CELL TYPE) AND POLYMORPHIC PTLD</p> <p><i>Sequential chemoimmunotherapy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rituximab 375 mg/m² weekly x 4 weeksc</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>Restage with PET-CT scan</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>If PET-CT scan negative (5-PS: 1–3), rituximab 375 mg/m² every 3 weeks x 4 cycles</i> ▪ <i>If PET-CT scan positive (5-PS: 4–5), RCHOP-21 every 3 weeks + G-CSF x 4 cycles†</i> <p><i>Concurrent chemoimmunotherapy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)</i> • <i>For frail patients who cannot tolerate anthracycline, no specific regimen has been identified but options may include:</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>RCEPP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine)</i> ◦ <i>RCEOP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone)</i> ◦ <i>RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)</i> <p><i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i></p> <p><i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</i></p> <p><i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</i></p>

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

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 29. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących Ebvallo

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
b.d.	Tabelecleucel in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Epstein-Barr Virus-associated Nasopharyngeal Carcinoma (EBV+ NPC) NCT03769467 ATA129-NPC-202 KEYNOTE PN597	1 i 2	Zakończone	Nie określono	19 lutego 2019	–	19 sierpnia 2021	12	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769467	Brak
b.d.	A Study to Evaluate Tabelecleucel in Participants With Epstein-barr Virus-associated Diseases NCT04554914 ATA129-EBV-205 2020-000177-25	1	Rekrutuje	Nie określono	14 lipca 2021	Czerwiec 2027	Maj 2029	228	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04554914	Brak
Tak	Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Participants With Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLTD) After Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy NCT03394365 ALLELE ATA129-EBV-302	3	Rekrutuje	Druga lub kolejna	29 grudnia 2017	Czerwiec 2022	Czerwiec 2027	66	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03394365	Brak
b.d.	Therapeutic Effects of Epstein-Barr Virus Immune T Lymphocytes	2	Zakończone	Nie określono	Grudzień 2011	Lipiec 2019	Lipiec 2019	87	https://classic.clinicaltrials.gov	21 października 2022

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Derived From a Normal HLA-Compatible Or Partially-Matched Third-Party Donor in the Treatment of EBV Lymphoproliferative Disorders and EBV-Associated Malignancies NCT01498484 11-130								v/ct2/show/NC/T01498484	
b.d.	Biological Therapy in Treating Patients at High-Risk or With Lymphoma, Lymphoproliferative Disease, or Malignancies NCT00002663 95-024 P30CA008748 MSKCC-95024 NCI-V95-0685	1 i 2	Zakończone	Nie określono	Marzec 1995	Lipiec 2019	Lipiec 2019	58	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T00002663	13 luty 2023
Nie	Expanded Access Protocol for Tabelecleucel for Patients With Epstein-Barr Virus-Associated Viremia or Malignancies NCT02822495 ATA129-EAP-901 EBV-CTL-201	–	Nie dostępne	–	–	–	–	–	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T02822495	–

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://www.clinicaltrials.gov/search?intr=tabelecleucel&limit=25&page=1>, [dostęp: 18.07.2023]

11.4.Strategie wyszukiwania

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed data ostatniej aktualizacji: 17.01.2024]

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	0
#2	(((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 647 920
#1	((ebvallo) OR (tabelecleucel)) AND (english[Filter])	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ebvallo w bazie Medline via PubMed [data ostatniej aktualizacji: 17.01.2024]

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	0
#2	(ebvallo[Title/Abstract]) OR (tabelecleucel[Title/Abstract])	4
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 543 845

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ebvallo w bazie Cochrane Library [data ostatniej aktualizacji: 17.01.2024]

Search number	Query	Results
#17	#11 AND #16	0
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	0
#15	(tab-cel):ti,ab,kw	0
#14	(tabelekleucel):ti,ab,kw	0
#13	(tabelecleucel):ti,ab,kw	0
#12	(Ebvallo):ti,ab,kw	0
#11	#8 NOT #9 NOT #10	811 843
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	777 410
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	780 361
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 437 082
#7	("trial"):ti	424 532
#6	("randomly"):ti,ab,kw	317 985
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	84 439
#4	("placebo"):ti,ab,kw	369 324
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1 132 391
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	175 620
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	643 456

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

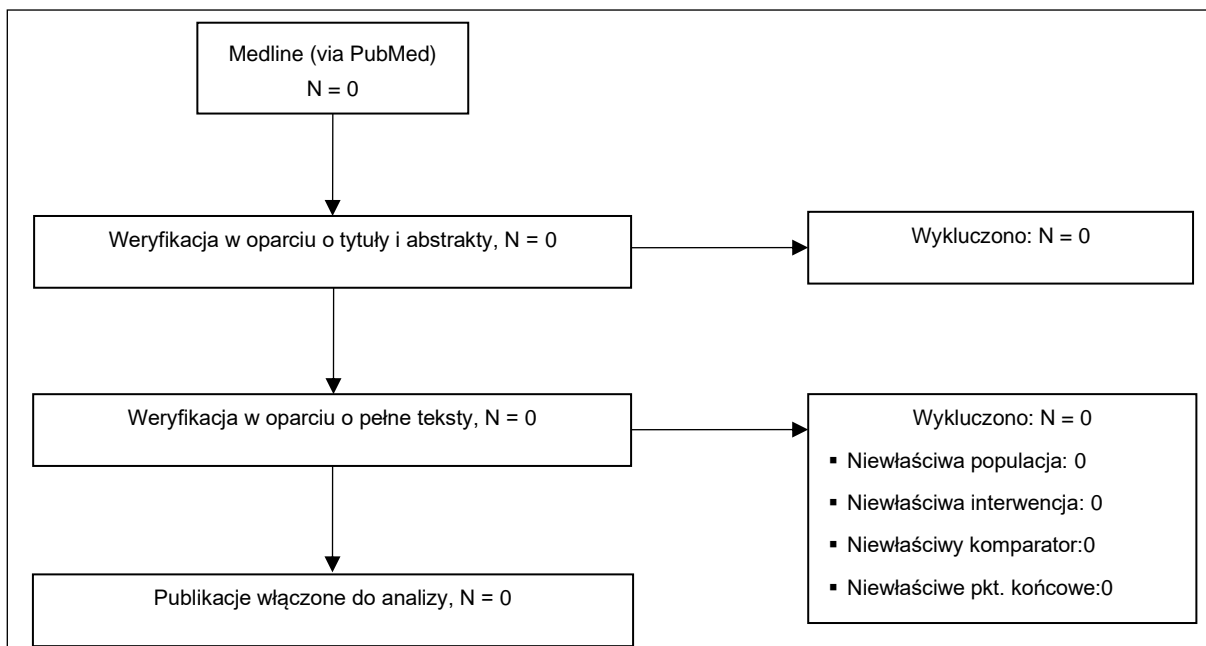
Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ebvallo w bazie Embase [data ostatniej aktualizacji: 17.01.2024]

Search number	Query	Results
#14	limit 13 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	0
#13	9 AND 12	0
#12	10 OR 11	13
#11	tabelecleucel.ab,ti.	13
#10	Ebvallo.ab,ti.	0

Search number	Query	Results
#9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	3 111 224
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	3 263 444
#7	"trial".ti.	707 327
#6	"randomly".ab,ti.	1 088 260
#5	exp "clinical trial (topic)"/	75 524
#4	"placebo".ab,ti.	543 666
#3	"randomized".ab,ti.	1 647 881
#2	"controlled clinical trial".pt.	99 636
#1	"randomized controlled trial".pt.	636 378

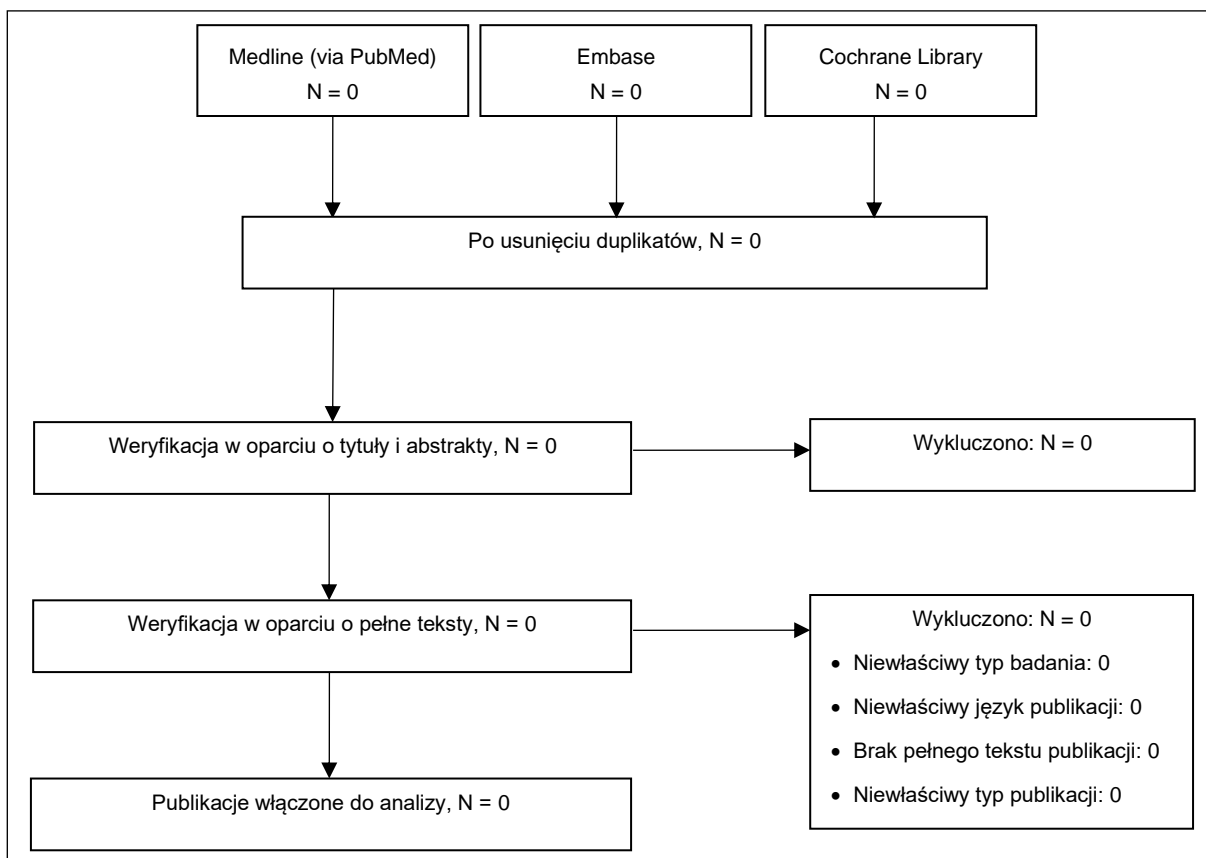
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 9. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 10. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Eballo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

11.6.1. Opinie ekspertów klinicznych

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV + PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Pojedyncze osoby	5-8 (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych)	5-8 (po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych)	Szacunki własne

KOMENTARZ: Moja opinia dotyczy tylko pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Nie posiadam wiedzy na temat pacjentów po przeszczepieniach narządów unaczynionych.

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nier refundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najszybsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV + PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Redukcja immunosupresji	Większość	Większość	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Żadna dotychczasowa terapia nie jest skuteczna w II linii
	Infuzja limfocytów dawcy	Pojedyncze osoby	Raczej nikt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Żadna dotychczasowa terapia nie jest skuteczna w II linii
	Rituximab + chemioterapia	Pojedyncze osoby	Pojedyncze osoby	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Żadna dotychczasowa terapia nie jest skuteczna w II linii
				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Eballo, s. 38-44. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego, w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Pacjenci dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym, a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie należy spodziewać się różnic.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Pacjenci byli diagnozowani lub leczeni w badaniu podobnie jak w standardowej praktyce klinicznej.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Postać zaawansowana (rozsiana, uogólniona), u pacjenta z chorobami współistniejącymi, rokuje gorzej.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Zgodnie ze wskazaniem i ChPL.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Na skuteczność leku bardzo duże znaczenie będzie mieć jak najwcześniejsze włączenie leku u pacjenta u którego wystąpią wskazania do zastosowania leku, gdyż zwłoka we włączeniu leku spowoduje progresję choroby.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji, dlatego potrzebne są spotkania edukacyjne.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Droga podania leku nie ma zasadniczego znaczenia. W postaci zaawansowanej choroby, optymalną drogą podania jest droga dożylna.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Przyjmowane są różne punkty czasowe, najczęściej dzień +28 od rozpoczęcia leczenia. Kryterium przerwania jest zazwyczaj nietolerancja leku, ciężkie objawy niepożądane lub progresja choroby w punkcie czasowym podlegającym ocenie efektu terapeutycznego.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

3 cykle po 3 podania leku.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Oceniana technologia będzie stosowana we wskazaniu w którym dotychczas nie było skutecznej terapii (dla pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych), czyli zastąpi inne, dotąd nieskuteczne, metody terapii.

-
7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Opóźnienie we wdrożeniu terapii.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Mogą istnieć różnice pomiędzy pacjentami po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (o których jest moja opinia) i pacjentami po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych są zazwyczaj po chemioterapii, a nawet kilku liniach chemioterapii i ich możliwości tolerancji kolejnej chemioterapii jest znacznie ograniczona. Pacjenci ci zazwyczaj mają również różne powikłania narządowe. U pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych bierze się pod uwagę różne biomarkery.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Celem jest wyleczenie pacjenta, umożliwienie mu przeżycia. W rozpatrywanym wskazaniu nie było dotychczas żadnego skutecznego leczenia.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

W rozpatrywanym wskazaniu nie było dotychczas żadnego skutecznego leczenia.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Takie same czynniki dla każdej technologii terapeutycznej: im później rozpoczęte leczenie, tym mniejsza skuteczność terapii.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Droga podania leku nie ma zasadniczego znaczenia. W postaci zaawansowanej choroby, optymalną drogą podania jest droga dożylna.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Przeżycie, wyleczenie, częściowa remisja, poprawa, poprawa jakości życia.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe, takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Zastępcze punkty końcowe mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo- jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Czas trwania badania: do opracowania technologii bardziej skutecznej.

Uzasadnienie: nawrotowa lub oporna na leczenie postać potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV+ PTLD), u pacjentów którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – jest chorobą w której dotychczas nie było skutecznego leczenia. EBV+PTLD zachowuje się jak choroba nowotworowa podobna do chłoniaka.

Czas follow-up krótkoterminowy: dzień +28 każdego cyklu

Uzasadnienie: Producent proponuje 3 cykle 35-dniowe (z podaniem leku w dniach 1,8,15).

Czas follow-up długoterminowy: zazwyczaj 6 miesięcy i/lub 1 rok. Dodatkowo może być: 2 lata, 3 lata, 5 lat.

Uzasadnienie: są to terminy istotne dla chorób o charakterze nowotworowym, szybko rozwijających się.

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Badania obrazowe: USG lub KT. W niektórych przypadkach mogą być inne badania (MRI, PET).

Badania laboratoryjne: wiremia EBV-DNA.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie mam innych uwag.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Przewidywalne utrudnienia w Polsce: wydłużenie czasu od decyzji lekarskiej do decyzji o zgodzie płatnika na zastosowanie leczenia; wydłużenie czasu od otrzymania od płatnika zgody na leczenie do dostarczenia leku do ośrodka leczącego pacjenta i do wdrożenia leczenia.

5. Inne uwagi.

Nie mam.