



Casgevy (eksagamglogen autotemcel)

**we wskazaniu:
do stosowania w leczeniu β -talasemii zależnej
od przetoczeń (ang. *transfusion-dependent*
 β -thalassemia, TDT) u pacjentów w wieku 12 lat
i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie
przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych
(ang. *haematopoietic stem cell*, HSC), jednak nie jest
dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod
względem ludzkiego antygenu leukocytarnego
(ang. *human leukocyte antigen*, HLA).**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.8

Data ukończenia: 12.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE	7
1.1 Przedmiot analizy	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	16
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	16
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	16
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 .	18
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	19
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	19
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	20
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	21
4.1 Szacowanie wielkości populacji	21
4.1.1. Opis metodyki	21
4.1.2. Wyniki oszacowań	21
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	21
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	22
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	22
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
5.3 Opis badań	23
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	24
5.5 Ocena jakości badań.....	28

5.5.1. Ocena jakości badań wg NICE	28
5.5.2. Opis komparatora.....	28
5.5.3. Opis punktów końcowych.....	28
5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania	29
5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	29
5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	29
5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	30
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	31
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	31
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	33
6.3 Podsumowanie siły interwencji	38
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	40
7.1 Dane wejściowe do modelu	40
7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	40
7.2.1. Założenia	40
7.2.2. Dane wejściowe	40
7.2.3. Wyniki	41
7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	43
7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej	46
8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	48
8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego	48
8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	48
8.3 Niepewność dodatkowych danych	48
8.4 Niepewność założeń oceny ekonomicznej	48
8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	48
8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	48
9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	49
9.1 Populacja docelowa	49
9.2 Wskaźniki oceny efektywności.....	49
9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne	49
10 PIŚMIENNICTWO	50
11 ZAŁĄCZNIKI	52
11.1 Fragmenty EPAR	52
11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	53
11.3 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	56
11.4 Strategie wyszukiwania publikacji	57
11.5 Diagram selekcji publikacji	58
11.6 Strategia wyszukiwania analiz HTA	58

11.7	Diagram selekcji analiz HTA	59
------	-----------------------------------	----

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHS	ang. <i>American Society of Haematology</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</i>
BHS	ang. <i>British Society for Haematology</i>
CDA-AMC	ang. <i>Canada's Drug Agency</i> ; fr. <i>L'Agence des médicaments du Canada</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DMSO	sulfotlenek dimetylu
DW	Wagi niesprawności (ang. <i>disability weights</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
ERN	ang. <i>EuroBloodNet</i>
FACT-BMTS	funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej – przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant</i>)
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FAS	podzbiór grupy do pełnej analizy (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GATA-1	czynn timeranskrypcyjny
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschusse</i>
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
G-CSF	czynn timerstimulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	Hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i>)
HbF	hemoglobina płodowa, hemoglobina F (ang. <i>fetal haemoglobin</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ludzki antygen leukocytarny (ang. <i>human leukocyte antigen</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSC	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell</i>)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
PedsQL	pediatryczny kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)

PES	pierwszorzędowa analiza skuteczności (ang. <i>primary efficacy set</i>)
PRO	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
RBC	czerwone krwinki (ang. <i>red blood cells</i>)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SCD	ciężka postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TDT	β -talasemia zależna od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent β-thalassemia</i>)
TIF	ang. <i>Thalassaemia International Federation</i>
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
TRM	śmiertelność związana z przeszczepieniem (ang. <i>transplant-related mortality</i>)
UKTS	ang. <i>United Kingdom Thalassaemia Society</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOC	przełom naczyniowo-okluzyjny (ang. <i>vasoocclusive crisis</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - W Polsce we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA), refundacji nie podlega żadna substancja czynna. Inną niż farmakologiczna, dostępną w Polsce metodą leczenia β -talasemii jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.
 - W dwóch odnalezionych dokumentach (UKTS 2023 i TIF 2021) rekomendowaną metodą leczenia β -talasemii zależnej od przetoczeń są regularne przetoczenia krwinek czerwonych. Możliwe jest również zastosowanie leków, tj. betibeglogen autotemcel, luspatercept czy eksagamglogen autotemcel. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż luspatercept jest wskazany do stosowania jedynie u dorosłych, a betibeglogen autotemcel wśród pacjentów, u których nie występuje genotyp β^0/β^0 . Ponadto oczekuje się długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii genowych w leczeniu TDT.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Niezależność od transfuzji przez 12 miesięcy (T12) osiągnęło 39 z 42 (92,9%) uczestników pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES) po infuzji eksagamglogenu autotemcelu.
 - Zarówno dorośli jak i młodzież, którym podano exa-cel, zgłosili trwałą i znaczącą klinicznie poprawę jakości życia. Poprawa obserwowana była w domenach dotyczących fizyczności, emocjonalności oraz w domenie o ogólnym stanie zdrowia. Według odnalezionej publikacji wyniki te wskazują na szerokie korzyści kliniczne exa-cel u pacjentów z TDT.
 - Wszyscy uczestnicy PES, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy, pozostali niezależni od transfuzji przez cały dalszy okres obserwacji; średni czas trwania niezależności od transfuzji wynosił 23,6 (SD: 7,8) miesiąca, w zakresie od 13,5 do 48,1 miesiąca.
 - Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli T12 (n=39), mieli prawidłowe (28/39 pacjentów [71,8%]) lub zbliżone do prawidłowego (11/39 pacjentów [28,2%]) średnie ważone stężenia hemoglobiny całkowitej.
- Bezpieczeństwo:
 - U wszystkich 48 (100,0%) pacjentów z TDT wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane po infuzji exa-cel.
 - U większości pacjentów (45 [98,3%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z busulfanem, a u mniejszej liczby pacjentów (13 [27,1%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-cel.
 - AEs stopnia 3 lub wyższego wystąpiły łącznie u 41 (85,4%) uczestników, w tym u 40 (83,3%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem i u 8 (16,7%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-cel.
 - Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 17 (35,4%) uczestników, w tym u 9 (18,8%) uczestników SAEs uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem, a u 2 (4,2%) uczestników SAEs uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-cel.

3. Jakość dowodów naukowych

- Jednoramienne badanie I/II/III fazy, ocenione na 6/8 punktów, zgodnie z narzędziem NICE.
- Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne z nieliczną populacją (<100) oraz krótkim okresem obserwacji pacjentów. Dodatkowo populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 40 osób; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA). Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest zastosowanie w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (VOC), i u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA).

Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC *ex vivo* CD34⁺ zmodyfikowane genetycznie z wykorzystaniem technologii CRISPR/Cas9. Wysoce swoisty naprowadzający RNA umożliwia uzyskanie z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9 precyzyjnego pęknięcia dwuniciowego DNA w miejscu wiązania czynnika transkrypcyjnego o kluczowym znaczeniu (GATA1) w swoistym dla komórek linii erytroidalnej regionie sekwencji wzmacniającej genu BCL11A. W drodze tej modyfikacji dochodzi do nieodwracalnego zakłócenia wiązania czynnika transkrypcyjnego GATA1 i obniżenia ekspresji genu BCL11A. Zmniejszenie ekspresji genu BCL11A prowadzi do wzrostu ekspresji γ -globiny oraz wytwarzania hemoglobiny płodowej (HbF) w komórkach linii erytroidalnej, co stanowi odpowiedź na przyczynę leżącą u podstaw choroby – brak globiny w przypadku β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) oraz nieprawidłową globinę w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD).

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, obecnie w leczeniu β -talasemii wykorzystywany jest również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i lentiwirusowa terapia genowa (betibeglogen autotemcel; Zynteglo), której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE zostało wycofane na wniosek podmiotu odpowiedzialnego. Mechanizm działania produktu Casgevy różni się od mechanizmu działania produktu Zynteglo, mimo, że oba wykorzystują tę samą technologię – autologiczne komórki CD34⁺. Różnią się również wskazania do stosowania tych technologii. Produkt leczniczy Zynteglo wskazany jest do leczenia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z beta-talasemią zależną od transfuzji (TDT), u których nie występuje genotyp β^0/β^0 i dla których odpowiedni jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), lecz nie jest dostępny dawca HSC dobrany pod kątem antygenu leukocytów ludzkich (HLA), podczas gdy produkt leczniczy Casgevy stosowany jest w również leczeniu pacjentów z genotypem β^0/β^0 .

U pacjentów konieczne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek HSPC CD34⁺, po której wykonywana jest afereza w celu wyizolowania komórek CD34⁺ na potrzeby wytworzenia produktu leczniczego. Przed wykonaniem aferezy zaleca się przeprowadzenie u pacjentów wymiany krwinek czerwonych lub zwykłego przetoczenia (zwykłych przetoczeń) krwi w celu utrzymania stężenia hemoglobiny S (HbS) na odpowiednim poziomie. Dodatkowo przed podaniem produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

β -talasemia (TDT) to wrodzona niedokrwistość hemolityczna wywołana nieprawidłową syntezą łańcucha β -globiny w cząsteczce hemoglobiny (Hb). Talasemie należą do najczęstszych chorób wrodzonych na świecie. Występują zwłaszcza w krajach śródziemnomorskich, na Środkowym Wschodzie i Azji Południowo-Wschodniej. Przyczyną choroby są genetycznie uwarunkowane ilościowe zaburzenia syntezy łańcucha β globiny. Wyróżnia się trzy grupy β -talasemii: *minor*, *intermedia* i *major*. Beta-talasemia *major* jest silnie objawową i najcięższą postacią β -talasemii. Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się między 6. miesiącem a 2. rokiem życia. U dziecka mogą wystąpić m.in. problemy związane z łaknieniem, nawracające epizody gorączki, a także hepato- i splenomegalia. Zalecanym sposobem leczenia TDT jest regularne przetaczanie krwi pacjenta, powtarzane co 2–5 tygodni, w celu utrzymania poziomu hemoglobiny sprzed transfuzji na poziomie 9,5-10,5 g/dL. Chociaż przewlekłe schematy transfuzji krwi są skuteczne w zapobieganiu charakterystycznym objawom i fizycznym objawom choroby, (według EPAR Casgevy) powodują one przeciążenie żelazem, które może prowadzić do śmierci. Obecnie w leczeniu β -talasemii wykorzystywany jest również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i lentiwirusowa terapia genowa (betibeglogen autotemcel; Zynteglo), której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE zostało wycofane na wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Oceniana interwencja, tj. eksagamglogen autotemcel została wspomniana w standardzie postępowania opublikowanym przez Brytyjskie Towarzystwo Talasemii (UKTS 2023) oraz wytycznych TIF 2025. W dwóch odnalezionych dokumentach (UKTS 2023 i TIF 2025) rekomendowaną metodą leczenia β -talasemii zależnej od przetoczeń są regularne przetoczenia krwinek czerwonych. Dodatkowo w TIF 2025 wskazano, iż w przypadku pacjentów w wieku 14 lat i starszych lub tych, dla których nie jest dostępny spokrewniony dawca pod względem HLA, optymalną opcją terapeutyczną jest terapia genowa (Siła zalecenia: C, IIa). Możliwe jest również zastosowanie leków, tj. betibeglogen autotemcel czy luspatercept. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż luspatercept jest wskazany do stosowania jedynie u dorosłych, a betibeglogen autotemcel wśród pacjentów, u których nie występuje genotyp β^0/β^0 . Ponadto oczekuje się długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii genowych w leczeniu TDT. Zgodnie z EPAR Casgevy jakość życia pacjentów jest niska, a przeżycie całkowite do 30 roku życia wynosi zaledwie 55%.

Przedmiotem wcześniejszej oceny AOTMiT była 1 substancja czynna – luspatercept. Substancja ta została oceniona w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (Wykaz TLI 2021). Rada Przejrzystości uznała za niezasadne uwzględnienie w wykazie TLI substancji czynnej luspatercept (Reblozyl) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią. Dodatkowo, ten sam produkt leczniczy oceniany był w innym wskazaniu tj.: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych, otrzymał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i został umieszczony w Wykazie TLI 2021.

W Polsce we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), refundacji nie podlega żadna substancja czynna. Jednak inną niż farmakologiczna, dostępną w Polsce metodą leczenia β -talasemii jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej. Przetoczenie KKCz (5.53.01.0001512) stanowi produkt rozliczeniowy w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne w zakresie świadczeń w hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Leczenie obejmuje jedną dawkę exa-celu. W związku z jednorazowym podaniem leku, populacja pacjentów nie będzie ulegała kumulacji. W pierwszym roku szacowana populacja wyniesie więc ok. 40 osób. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących zachorowalności na TDT w Polsce, niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania nowych przypadków zachorowań w nadchodzących latach. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Jednak przedstawione oszacowania obarczone są dużą niepewnością. Oszacowania dokonano dla populacji powyżej 14 r.ż. (zgodnie z ChPL Casgevy exa-cel wskazany jest u pacjentów w wieku 12 lat i starszych). Istotnym ograniczeniem oszacowania populacji jest również założenie, że wszyscy pacjenci chorzy na TDT, dla których nie jest dostępny spokrewniony pod względem HLA dawca kwalifikujący się do przeszczepu HSC.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Casgevy u pacjentów w wieku 12–35 lat, chorujących na β -talasemię zależną od przetoczeń, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia HSC, jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca dopasowany pod względem HLA, oceniano w wieloośrodkowym badaniu I/II/III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu 111 jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 59 pacjentów włączonych do badania 54 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a ocena pierwszorzędnego punktu końcowego została przeprowadzona jedynie dla 42 pacjentów.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Odsetek pacjentów osiągających T112, został zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej Hb (hemoglobiny) ≥ 9 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych (RBC) przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy

w dowolnym momencie po infuzji exa-celu. Po infuzji exa-celu, 39 z 42 (92,9%) uczestników PES osiągnęło T112 (95% CI: 80,5%, 98,5%; 1-stronne $P < 0,0001$ [w porównaniu do 50% wskaźnika odpowiedzi]). Według EPAR Casgevy analizy podgrup pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności według wieku w momencie badania przesiewowego (≥ 12 i < 18 lat oraz ≥ 18 i ≤ 35 lat), genotypu (β^0/β^0 -podobny i nie β^0/β^0 -podobny) oraz płci były zasadniczo zgodne z wynikami analizy podstawowej. Według EPAR Casgevy istnieją pacjenci z ogólnie powolną regeneracją układu krwiotwórczego, którzy nie osiągnęli jeszcze niezależności od transfuzji zgodnie z definicją w trwającym badaniu. Oczekuje się, że dłuższa obserwacja tych pacjentów pozwoli lepiej scharakteryzować wpływ exa-celu na pacjentów z TDT. Jeśli chodzi o trwałość efektu w czasie w starzejącej się populacji z potencjalnym ryzykiem utraty skuteczności z powodu klonalnej hematopoezy, oczekuje się, że trwające badanie 131 obejmujące do 15 lat po leczeniu wygeneruje odpowiednie długoterminowe dane obserwacyjne. Zarówno dorośli jak i młodzież, którym podano exa-cel, zgłosili trwałą i znaczącą klinicznie poprawę jakości życia. Poprawa obserwowana była w domenach dotyczących fizyczności, emocjonalności oraz w zakresie ogólnym stanie zdrowia. Wszyscy uczestnicy PES, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy, pozostali niezależni od transfuzji przez cały dalszy okres obserwacji; średni czas trwania niezależności od transfuzji wynosił 23,6 (SD: 7,8) miesiąca, w zakresie od 13,5 do 48,1 miesiąca. Wzrost średniego stężenia hemoglobiny całkowitej oraz HbF zaobserwowano już w miesiącu 3. po podaniu produktu leczniczego Casgevy w infuzji. W miesiącu 6. stężenia wzrastały odpowiednio do poziomu 12,2 (SD: 2,0) g/dL i 10,9 (SD: 2,7) g/dL. Po miesiącu 6. stężenia hemoglobiny całkowitej oraz HbF pozostały niezmiennie, a HbF stanowiła $\geq 88\%$ hemoglobiny całkowitej. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli T112 w badaniu 111 ($n=39$), mieli prawidłowe (28/39 pacjentów [71,8%]) lub zbliżone do prawidłowego (11/39 pacjentów [28,2%]) średnie ważone stężenia hemoglobiny całkowitej. Wśród tych pacjentów sześć było płci męskiej a pięć płci żeńskiej. Średnia ważona hemoglobiny mieściła się w zakresie odpowiednio od $< 0,1$ do $0,7$ g/dL oraz $< 0,4$ do $1,4$ g/dL proggu referencyjnego WHO zależnego od wieku i płci. W analizach podgrup oceniających wpływ wieku, płci, rasy lub genotypu na punkty końcowe związane z przetoczeniami krwi oraz parametry hematologiczne nie stwierdzono różnic w związku z tymi czynnikami.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, dane o bezpieczeństwie eksaganglogenu autotemcelu pozyskano z dwóch badań rejestracyjnych z udziałem pacjentów w wieku od 12 do 35 lat chorujących na: β -talasemię zależną od przetoczeń (TDT) – badania 111 oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową (SCD) – badania 121. Dodatkowo uwzględniono dane pochodzące z badania 131, długoterminowej obserwacji dla obu wskazań. W momencie daty odcięcia danych do badania 111 włączono 59 pacjentów z TDT, każdy rozpoczął etap mobilizacji, a 54 pacjentów otrzymało exa-cel w medianie dawki $8,0$ (zakres: $3,0$ do $19,7$) $\times 10^6$ komórek CD34⁺/kg. Dwóch pacjentów nie otrzymało do tego czasu leczenia, a 3 pacjentów przerwało badanie. Mediana czasu trwania obserwacji po infuzji exa-celu wynosiła 22,8 (zakres: 2,1 do 51,1) miesięcy u pacjentów z TDT. U pacjentów z TDT ($N = 48$) nie wystąpiły zgony ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu. U wszystkich 48 (100,0%) pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (AE) po infuzji exa-celu. U większości pacjentów (45 [ok. 98%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z busulfanem, a u mniejszej liczby pacjentów (13 [ok. 27%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem. AE stopnia 3 lub wyższego wystąpiły łącznie u 41 (ok. 85,5%) uczestników, w tym u 40 (ok. 83%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związanym lub powiązanym z busulfanem i u 8 (ok. 17%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związanym lub powiązanym z exa-celem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 17 (ok. 35%) uczestników, w tym u 9 (ok. 20%) uczestników SAE uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem, a u 2 (ok. 4%) uczestników SAE uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-celem.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z metodyki badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelowania farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT koszt leku Casgevy (na podanie, niezależnie od liczby wymaganych fiolek) wraz z kosztem leków wykorzystywanych do mobilizacji komórek i kondycjonowania mieloablacyjnego, na jednego pacjenta, wyniósł około:

- 6,4 mln PLN w wariancie minimalnym,
- 7,9 mln PLN w wariancie średnim,
- 9,5 mln PLN w wariancie maksymalnym.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W analizie opublikowanej przez CDA-AMC (Kanada), inkrementalny efekt zdrowotny (Exa-cel vs SOC) oszacowano na 10,7 QALY, inkrementalne koszty na ok. 2,1 mln CAD (ok. 5,8 mln PLN), a ICUR na ok. 195 tys.

CAD/QALY (ok. 546 tys. PLN/QALY). Według kanadyjskiej Agencji lek Casgevy wymagałby obniżenia ceny o 55%, aby uznać go za opłacalny przy progu wynoszącym 50 000 CAD/QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne. Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, wówczas ICUR może być wyższy, a do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny.

Proces oceny leku Casgevy w leczeniu TDT nie został zakończony w: NICE (Wielka Brytania), Zorginstituut Nederland (Holandia) oraz G-BA (Niemcy). W rekomendacji pozytywnej z Francji (HAS) zwraca się głównie uwagę na to, iż β -talasemia zależna od przetoczeń jest rzadką, poważną i wpływającą na obniżenie jakości życia chorobą, a leczenie nie może zostać odroczone, ze względu na brak odpowiedniej terapii. Ponadto w ocenie HAS produkt Casgevy jest innowacyjny, ponieważ reprezentuje nowe podejście do leczenia TDT, a dotychczasowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania exa-celu potwierdzają potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów. Jednocześnie we francuskiej rekomendacji podkreślono fakt, iż dostępne dane są jednak nadal bardzo ograniczone, ze względu na niewielką liczbę pacjentów i ograniczony czas obserwacji. Dlatego też wymagane będą dodatkowe dane w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i udokumentowania profilu bezpieczeństwa. CDA-AMC (Kanada) wydała rekomendację pozytywną warunkowo. Warunki refundacji ze środków publicznych obejmowały podawanie leku Casgevy przez hematologa doświadczonego w leczeniu TDT oraz redukcję ceny leku.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Nieliczna populacja (<100);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 22,8 miesiąca);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Zgodnie z EPAR dane dostarczone przez wnioskodawcę są uważane za niewystarczające w odniesieniu do średnio- i długoterminowego bezpieczeństwa terapii. W związku z tym, Komitet ds. terapii zaawansowanych wskazał na konieczność dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wyników badań, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Niepewność założeń i konstrukcji modelu farmakoeconomicznego:

- Badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Casgevy 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 leku Casgevy (jednorazowe podanie leku) oraz substancji wykorzystywanych do mobilizacji i kondycjonowania oszacowano na ok. 7,9 mln PLN.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie jednoramienne, nieliczna populacja, krótki okres obserwacji) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoeconomicznego. Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Casgevy 4–13 × 10 ⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji; Każda fiolka zawiera od 1,5–20 ml dyspersji do infuzji. Produkt leczniczy jest pakowany w jedną albo większą liczbę fiolek zawierających łącznie dyspersję do infuzji 4–13 × 10 ⁶ komórek/ml populacji wzbogaconej w żywotne, zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34 ⁺ zawieszone w roztworze do kriokonserwacji. nr GTIN: brak
Substancja czynna	eksagamglogen autotemcel
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β-talasemii zależnej od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent β-thalassemia</i> , TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell</i> , HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen</i> , HLA). Kod ICD-10: D56.1 Niedokrwistość Cooleya, Ciężka talasemia beta, Talasemia: pośrednia, większa. Kod ICD-11: 3A50.2, Beta-talasemia. Kod ORPHA: 848 <i>Beta-thalassemia</i> , 231214 <i>Beta-thalassemia major</i>
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i> , SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (ang. <i>vasoocclusive crisis</i> , VOC) i u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA).
Dawkowanie	Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę zawierającą żywotne komórki CD34 ⁺ w postaci dyspersji do infuzji w jednej lub większej liczbie fiolek. Minimalna zalecana dawka produktu Casgevy wynosi 3 × 10 ⁶ komórek CD34 ⁺ /kg masy ciała.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC ex vivo CD34 ⁺ , zmodyfikowane genetycznie z wykorzystaniem technologii CRISPR/Cas9. Wysoce swoisty naprowadzający RNA umożliwia uzyskanie z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9 pęknięcia dwuniciowego DNA w miejscu wiązania czynnika transkrypcyjnego (GATA1) w swoistym dla komórek linii erytroidalnej regionie sekwencji wzmacniającej genu BCL11A. W drodze tej modyfikacji dochodzi do nieodwracalnego zakłócenia wiązania czynnika transkrypcyjnego GATA1 i obniżenia ekspresji genu BCL11A. Zmniejszenie ekspresji genu BCL11A prowadzi do wzrostu ekspresji γ-globiny oraz wytwarzania hemoglobiny płodowej (HbF) w komórkach linii erytroidalnej, co stanowi odpowiedź na przyczynę leżącą u podstaw choroby — brak globiny w przypadku β-talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) oraz nieprawidłową globinę w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD).
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne, inne leki hematologiczne, kod ATC: B06AX05
Status leku sierocego	W dniu 17 października 2019 r. Komisja Europejska przyznała firmie Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited z siedzibą w Irlandii oznaczenie sierocego pochodzenia EU/3/19/2210 dla autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych CD34 ⁺ z edytowanym metodą CRISPR regionem wzmacniacza erytroidalnego genu bcl11a (znanym również jako CTX001) do leczenia talasemii beta pośredniej i ciężkiej.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Casgevy jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu
Data dopuszczenia do obrotu	09.02.2024 r., EU/1/23/1787/001

Podmiot odpowiedzialny	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry, Dublin 9, D09 T665, Irlandia
-------------------------------	--

Źródło: ChPL Casgevy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025], EPAR Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.03.2024], ORPHA <https://www.orpha.net/en/disease> [dostęp: 02.04.2024], kod ICD-10 <https://remedium.md/icd10/nowotwory-in-situ/talasemia> [dostęp: 02.04.2024], Kod ICD-11 <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2063292324> [dostęp: 02.04.2024].

Mechanizm działania eksagamglogenu autotemcelu polega na wykorzystaniu technologii CRISPR/Cas9 jako autologicznej terapii hematopoetycznej z użyciem komórek macierzystych. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, obecnie w leczeniu β -talasemii wykorzystywany jest również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i lentiwirusowa terapia genowa (betibeglogen autotemcel; Zynteglo), której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE zostało wycofane na wniosek posiadacza pozwolenia do obrotu. Mechanizm działania produktu Casgevy różni się od mechanizmu działania produktu Zynteglo, mimo, że oba wykorzystują tę samą technologię – autologiczne komórki CD34⁺. Obie technologie stosowane są również w odmiennych wskazaniach. Produkt leczniczy Zynteglo wskazany jest do leczenia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z beta-talasemią zależną od transfuzji (TDT), u których nie występuje genotyp β^0/β^0 i dla których odpowiedni jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), lecz nie jest dostępny dawca HSC dobrany pod kątem antygenu leukocytów ludzkich (HLA). Podczas gdy produkt leczniczy Casgevy stosowany jest również w leczeniu pacjentów z genotypem β^0/β^0 .

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

Procedura podania eksagamglogenu autotemcelu pacjentom chorującym na SCD albo β -talasemię została szczegółowo opisana w ChPL Casgevy. Schemat przedstawiono poniżej:

Lek Casgevy jest podawany jeden raz.

Lek Casgevy może być podawany jedynie w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym (wyspecjalizowanym szpitalu) przez lekarzy doświadczonych w przeszczepianiu komórek macierzystych oraz leczeniu pacjentów z zaburzeniami krwi, takimi jak β -talasemia i SCD.

ETAP 1: przed leczeniem z zastosowaniem leku Casgevy lekarz poda pacjentowi lek mobilizujący, który spowoduje przejście komórek macierzystych krwi ze szpiku kostnego do krwiobiegu. Komórki te są następnie pobierane z wykorzystaniem aparatu, który rozdziela poszczególne krwinki (proces ten jest określany mianem aferezy). Wszystkie czynności w ramach tego etapu mogą być wykonywane więcej niż jeden raz. Każdy etap pobrania trwa około jednego tygodnia. Pobrane zostaną również „komórki do leczenia ratunkowego”, które będą przechowywane w szpitalu. Są to komórki macierzyste krwi pacjenta, które nie zostaną zmodyfikowane i będą przechowywane w celu zastosowania w sytuacji wystąpienia problemu w trakcie leczenia.

ETAP 2: komórki macierzyste krwi pacjenta zostaną przesłane do ośrodka produkcyjnego, w którym zostaną wykorzystane do wyprodukowania leku Casgevy. Od momentu pobrania komórek do wytworzenia i przebadania leku Casgevy, a następnie jego przesłania z powrotem do lekarza może upłynąć do 6 miesięcy.

ETAP 3: krótko przed przeszczepieniem komórek macierzystych lekarz poda pacjentowi lek kondycjonujący w warunkach szpitalnych. Ten etap zajmuje od 2 do 6 dni i pozwala na przygotowanie pacjenta do leczenia poprzez usunięcie komórek ze szpiku kostnego, dzięki czemu będą one mogły zostać zastąpione zmodyfikowanymi komórkami znajdującymi się w leku Casgevy. Po podaniu tego leku liczba krwinek u pacjenta spadnie do bardzo niskiego poziomu. Pacjent będzie pozostawał pod opieką w szpitalu do czasu wykonania infuzji leku Casgevy i przez pewien czas po jego otrzymaniu.

ETAP 4: zostanie podana pacjentowi zawartość jednej lub większej liczby fiolek leku Casgevy w postaci infuzji dożylniej za pośrednictwem centralnego cewnika naczyniowego. Centralny cewnik naczyniowy to cienka, elastyczna rurka, którą lekarz wprowadza do dużej żyły, aby uzyskać dostęp do krwiobiegu. Z użyciem cewników wiąże się ryzyko zakażeń i powstawania zakrzepów krwi. Lekarz i pielęgniarki będą monitorować pacjenta pod kątem powikłań związanych z centralnym cewnikiem naczyniowym. Podanie wszystkich zastrzyków może potrwać kilka godzin. Po otrzymaniu infuzji leku Casgevy pacjent będzie pozostawał w szpitalu, pod nadzorem zespołu opieki zdrowotnej, który będzie uważnie monitorował powrót pacjenta do zdrowia. Pobyt w szpitalu może trwać około 2 miesięcy, ale ten czas może być różny u poszczególnych pacjentów. Lekarz podejmie decyzję o tym, kiedy pacjent będzie mógł wrócić do domu.

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Casgevy, przeciwwskazania do stosowania eksagamglogenem autotemcelu obejmują:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: CryoStor CS5 (zawiera dimetylu sulfotlenek oraz dekstran 40), sulfotlenek dimetylu (DMSO), sól.
- Nie zaleca się leczenia z użyciem produktu leczniczego Casgevy u pacjentów, u których w przeszłości wykonano przeszczepienie HSC.
- Nie stosować produktu Casgevy u pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV.
- Nie wolno podawać produktu leczniczego Casgevy w okresie ciąży ze względu na zagrożenia związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym.
- Ze względu na potencjalne zagrożenia związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym należy przerwać karmienie piersią podczas kondycjonowania.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Casgevy, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia eksagamglogenem autotemcelu powinna obejmować:

- U pacjentów konieczne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek HSPC CD34+, po której wykonywana jest afereza w celu wyizolowania komórek CD34+ na potrzeby wytworzenia produktu leczniczego.
- Przed przeprowadzeniem aferezy zaleca się wykonanie u pacjentów przetoczenia (przetoczeń) krwinek czerwonych (ang. *red blood cell*, RBC) w celu utrzymania stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie ≥ 11 g/dl.
- Przed podaniem produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne.
- Zaleca się podanie w ramach premedykacji paracetamolu i difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce leczniczej, przed infuzją produktu Casgevy, co pozwoli ograniczyć występowanie reakcji na infuzję.
- Przed pobraniem komórek na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusa HIV-1, HIV-2, HBV i HCV oraz wszystkich innych czynników zakaźnych, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi.
- Przed rozpoczęciem infuzji należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenem) oraz monitorować wystąpienie jakichkolwiek objawów.

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

- badanie ogólne moczu oraz oznaczenie stężenia kreatyniny, w celu zbadania czynności nerek;
- oznaczenie aktywności ALT (aminotransferazy alaninowej), AST (aminotransferazy asparaginianowej) i ALP (fosfatazy alkalicznej) oraz oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w celu zbadania czynności wątroby.

Mobilizacja komórek macierzystych przed aferezą u chorych na TDT wykonywana jest z wykorzystaniem pleryksaforu oraz filgrastymu jako czynnika stymulującego powstawanie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. pleryksafor jest objęty refundacją we wskazaniach onkologicznych określonych kodami ICD-10: C81–C85 i C90.0. Dodatkowo filgrastym podlega refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w TDT. Busulfan, który wykorzystywany jest w kondycjonowaniu mieloablacyjnym refundowany jest w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych następującymi kodami ICD-10: C83.7, C85.1, C92, D46, D47.1 oraz D75.2. Afereza lecznicza poza plazmaferazą i LDL-aferezą z hospitalizacją (5.52.01.0001465) oraz przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej (5.53.01.0001512) stanowią produkt rozliczeniowy w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie

szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne w zakresie świadczeń w hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

2.2.2.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Casgevy, monitorowanie podczas leczenia eksagamglogenem autotemcelu powinno obejmować:

- Po podaniu produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy stosować się do standardowych procedur monitorowania i postępowania po przeszczepieniu HSC, w tym monitorowanie pełnej morfologii krwi oraz potrzeby przeprowadzenia transfuzji krwi.
- Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt leczniczy Casgevy zobowiązani są monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.
- Należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenem) oraz monitorować wystąpienie jakichkolwiek objawów co 30 minut od chwili podania w infuzji zawartości pierwszej fiolki produktu leczniczego Casgevy do momentu upływu 2 godzin od infuzji zawartości ostatniej fiolki produktu leczniczego Casgevy.
- U pacjentów należy monitorować bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*, ANC), a w przypadku wystąpienia zakażeń należy postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi oraz oceną medyczną.
- Po leczeniu produktem leczniczym Casgevy pacjentów należy monitorować co najmniej raz w roku (z uwzględnieniem pełnej morfologii krwi) przez 15 lat. W przypadku wykrycia mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu określenia odpowiednich próbek do analizy.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA). Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest zastosowanie w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (VOC), i u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA).

Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC *ex vivo* CD34⁺ zmodyfikowane genetycznie z wykorzystaniem technologii CRISPR/Cas9. Wysoce swoisty naprowadzający RNA umożliwia uzyskanie z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9 precyzyjnego pęknięcia dwuniciowego DNA w miejscu wiązania czynnika transkrypcyjnego o kluczowym znaczeniu (GATA1) w swoistym dla komórek linii erytroidalnej regionie sekwencji wzmacniającej genu BCL11A. W drodze tej modyfikacji dochodzi do nieodwracalnego zakłócenia wiązania czynnika transkrypcyjnego GATA1 i obniżenia ekspresji genu BCL11A. Zmniejszenie ekspresji genu BCL11A prowadzi do wzrostu ekspresji γ -globiny oraz wytwarzania hemoglobiny płodowej (HbF) w komórkach linii erytroidalnej, co stanowi odpowiedź na przyczynę leżącą u podstaw choroby – brak globiny w przypadku β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) oraz nieprawidłową globinę w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD).

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, obecnie w leczeniu β -talasemii wykorzystywany jest również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i lentiwirusowa terapia genowa (betibeglogen autotemcel; Zynteglo), której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE zostało wycofane na wniosek posiadacza pozwolenia do obrotu. Mechanizm działania produktu Casgevy różni się od mechanizmu działania produktu Zynteglo, mimo, że oba wykorzystują tę samą technologię – autologiczne komórki CD34⁺. Obie technologie stosowane są również w odmiennych wskazaniach. Produkt leczniczy Zynteglo wskazany jest do leczenia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z beta-talasemią zależną od transfuzji (*transfusion-dependent β -thalassaemia*, TDT), u których nie występuje genotyp β^0/β^0 i dla których odpowiedni jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (*haematopoietic stem cell*, HSC), lecz nie jest dostępny dawca HSC dobrany pod kątem antygenu leukocytów ludzkich (*human leukocyte antigen*, HLA). Podczas gdy produkt leczniczy Casgevy stosowany jest w również leczeniu pacjentów z genotypem β^0/β^0 .

U pacjentów konieczne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek HSPC CD34+, po której wykonywana jest afereza w celu wyizolowania komórek CD34+ na potrzeby wytworzenia produktu leczniczego. Przed wykonaniem aferezy zaleca się przeprowadzenie u pacjentów wymiany krwinek czerwonych lub zwykłego przetoczenia (zwykłych przetoczeń) krwi w celu utrzymania stężenia hemoglobiny S (HbS) na poziomie <30% stężenia hemoglobiny całkowitej przy równoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie ≤ 11 g/dL. Dodatkowo przed podaniem produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne.

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^{1 2 3}

Kod ICD-10: D56.1 Niedokrwistość Cooleya, Ciężka talasemia beta, Talasemia: pośrednia, większa.

Kod ICD-11: 3A50.2, Beta-talasemia.

Kod ORPHA: 848 *Beta-thalassemia*, 231214 *Beta-thalassemia major*

β -Talasemia (TDT) to wrodzona niedokrwistość hemolityczna wywołana nieprawidłową syntezą łańcucha β globiny w cząsteczce hemoglobiny (Hb). Talasemie należą do najczęstszych chorób wrodzonych na świecie. Występują zwłaszcza w krajach śródziemnomorskich, na Środkowym Wschodzie i Azji Południowo-Wschodniej. Przyczyną choroby są genetycznie uwarunkowane ilościowe zaburzenia syntezy łańcucha β globiny. Z uwagi na zmniejszenie produkcji β globiny dochodzi do nagromadzenia nieskompleksowanej α globiny w erytroblastach. W następstwie zachwianej równowagi liczby łańcuchów α i β , erytrocyty są mikrocytowe i hipochromiczne, przez co transportują mało tlenu. Dodatkowo toksyczne wtręty łańcuchów α powodują rozpad erytroblastów. Nieefektywna erytropoeza prowadzi do takich chorób jak: powiększenie śledziony, rozrost szpiku kostnego oraz współistniejące deformacje kości.

Wyróżnia się trzy grupy β -talasemii: *minor*, *intermedia* i *major*. Pacjenci ze zdiagnozowaną β -talasemią *minor* przeważnie żyją bez objawów chorobowych, choć może u nich wystąpić łagodna niedokrwistość wynikająca ze spadku ilości Hb w erytrocytach. Beta-talasemia *major* jest silnie objawową i najcięższą postacią β -talasemii. Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się między 6. miesiącem a 2. rokiem życia. U dziecka mogą wystąpić między innymi problemy związane z łaknieniem, nawracające epizody gorączki, a także hepato- i splenomegalia. Dodatkowo, jeśli nie stosuje się skutecznego leczenia, pojawiają się kliniczne objawy, takie jak: opóźnienie wzrostu, bledność, żółtaczka, owrzodzenia nóg, różnego typu zmiany kostne wynikające z ekspansji szpiku kostnego. Z kolei pacjenci poddawani przetoczeniom preparatów krwiopochodnych mogą przejawiać różnego typu komplikacje wynikające z przeładowania żelazem. U dzieci może to prowadzić do opóźnienia wzrostu i zaburzenia dojrzewania seksualnego, a w wieku dorosłym – do niewydolności serca, wątroby, układu endokrynnego oraz powstawania zakrzepicy żyłnej i osteoporozy. Beta-talasemia *intermedia* różni się od talasemii *major* łagodniejszą postacią niedokrwistości, później występującymi objawami klinicznymi i tym, że pacjenci często nie wymagają regularnych transfuzji.

Zalecanym sposobem leczenia TDT jest regularne przetaczanie krwi pacjenta, powtarzane co 2-5 tygodni, w celu utrzymania poziomu hemoglobiny sprzed transfuzji na poziomie 9,5-10,5 g/dl. Chociaż przewlekłe schematy transfuzji krwi są skuteczne w zapobieganiu charakterystycznym objawom i fizycznym objawom choroby, według EPAR Casgevy wprowadzają one duże przeciążenie żelazem, które może prowadzić do śmiertelności z powodu toksyczności serca i wątroby związanej z żelazem. Obecnie w leczeniu β -talasemii wykorzystywany jest również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i lentiwirusowa terapia genowa (betibeglogen autotemcel; Zynteglo), której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE zostało wycofane na wniosek posiadacza pozwolenia do obrotu. Istnieje znaczne ryzyko związane z allo-HSCT, takie jak poważne infekcje, niewydolność przeszczepu i choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), z których niektóre mogą być śmiertelne. W związku z tym przeszczepy są wykonywane rzadko i są oferowane przede wszystkim

¹ EPAR Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.03.2024].

² P. Gajewski (red.) *Interna Szczeklika*, Kraków, 2018, s. 1735.

³ P. Turowski i in., Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka, *Hematologia* 2013, tom 4, nr 3, 239-256, Via Medica, ISSN 2081-0768.

pacjentom, którzy mają dostępnych dawców rodzeństwa zgodnych pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA).

Zgodnie z EPAR Casgevy jakość życia pacjentów jest niska, a przeżycie całkowite do 30 roku życia wynosi zaledwie 55%.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- EuroBloodNet, ERN (<https://eurobloodnet.eu/>);
- United Kingdom Thalassaemia Society, UKTS (<https://ukts.org/>);
- British Society for Haematology, BHS (<https://b-s-h.org.uk/>);
- American Society of Haematology, AHS (<https://www.hematology.org/>);
- Thalassaemia International Federation, TIF (<https://thalassaemia.org.cy/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.03.2024 r., a zaktualizowano w dniu 29.01.2025 r. Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.

Zarówno w dokumencie TIF 2025, jak i UKTS 2023, przetoczenie krwinek czerwonych zostało wskazane jako leczenie β -talasemii zależnej od przetoczeń. TIF w swoich rekomendacjach wskazuje, iż przetoczenia powinny być dokonywane co 2–5 tygodni, utrzymując stężenie hemoglobiny przed przetoczeniem na poziomie 9,5–10,5 g/dL (Siła rekomendacji: IC). Po przetoczeniu zaś stężenie hemoglobiny powinno wynosić mniej niż 13–15 g/dL (Siła zalecenia: IIa, A). Brytyjskie Towarzystwo Talasemii (UKTS) rekomenduje wykonywanie przetoczeń u chorych na TDT co 3-4 tygodnie, z utrzymaniem stężenia hemoglobiny równego 9,5–10,5 g/dL przed przetoczeniem.

Wytyczne TIF zawierają informacje o możliwościach zastosowania terapii genowej z wykorzystaniem betibeglogenu autotemcelu (beti-cel, produkt leczniczy Zynteglo), wskazując jednocześnie na brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie oraz utrzymywaniu się odpowiedzi (Siła zalecenia: IIb, C). Ponadto wytyczne TIF wskazują na możliwość leczenia TDT z użyciem eksagamglogenu autotemcelu (exa-cel, produkt leczniczy Casgevy), wskazując, iż jest on obecnie zatwierdzony m.in. w Europie oraz Stanach Zjednoczonych do leczenia pacjentów w wieku 12 lat i starszych. W wytycznych podkreślono, aby nie rozważać leczenia pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym produktu Casgevy (Siła zalecenia: IIb, C). Zgodnie z dokumentem TIF 2025, w przypadku pacjentów w wieku 14 lat i starszych lub tych, dla których nie jest dostępny spokrewniony dawca pod względem HLA, optymalną opcją terapeutyczną jest terapia genowa (Siła zalecenia: C, IIa).

Dodatkowo wytyczne TIF wskazują na możliwość leczenia luspaterceptem (produkt leczniczy Reblozyl). Zastosowanie luspaterceptu można rozważyć wyłącznie u dorosłych pacjentów, wymagających regularnych przetoczeń krwinek czerwonych, w celu zmniejszenia obciążenia związanego z transfuzją (Siła zalecenia: I, B). Pacjenci otrzymujący luspatercept powinni być monitorowani i leczeni pod kątem przeciążenia żelazem (Siła zalecenia: IIb, C).

UKTS w swoim standardzie postępowania również wskazuje, że w przypadku dostępności terapii genowych w leczeniu TDT, wszystkim pacjentom kwalifikującym się powinna zostać przedstawiona możliwość omówienia tych opcji leczenia. UKTS jako opcje terapii genowych wskazuje betibeglogen autotemcel i oceniany w niniejszym opracowaniu eksagamglogen autotemcel.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Oceniana interwencja, tj. eksagamglogen autotemcel została wspomniana w standardzie postępowania opublikowanym przez Brytyjskie Towarzystwo Talasemii (UKTS 2023) oraz wytycznych TIF 2025.

W dwóch odnalezionych dokumentach (UKTS 2023 i TIF 2025) rekomendowaną metodą leczenia β -talasemii zależnej od przetoczeń są regularne przetoczenia krwinek czerwonych. Dodatkowo w TIF 2025 wskazano, iż w przypadku pacjentów w wieku 14 lat i starszych lub tych, dla których nie jest dostępny spokrewniony dawca pod względem HLA, optymalną opcją terapeutyczną jest terapia genowa (Siła zalecenia: C, IIa).

Możliwe jest również zastosowanie leków, tj. betibeglogen autotemcel czy luspatercept. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż luspatercept jest wskazany do stosowania jedynie u dorosłych, a betibeglogen autotemcel wśród pacjentów, u których nie występuje genotyp β^0/β^0 . Ponadto oczekuje się długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii genowych w leczeniu TDT.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Casgevy i substancja czynna eksagamglogen autotemcel nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak ocenę innej substancji stosowanej w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (ang. *transfusion-dependent β -thalassemia*, TDT).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: β -talasemia zależna od przetoczeń ICD-10: D56.1) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
luspatercept				
Wykaz TLI 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	niedokrwistość zależna od transfuzji z beta-talasemią.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/GRP.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z beta-talasemią”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszej oceny AOTMiT była 1 substancja czynna – luspatercept. Substancja ta została oceniona w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (Wykaz TLI 2021). Rada Przejrzystości uznała za niezasadne uwzględnienie w wykazie TLI substancji czynnej luspatercept (Reblozyl) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych i otrzymał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i został umieszczony w Wykazie TLI 2021.

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 identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - betibeglogen autotemcel;
 - przetoczenia krwinek czerwonych.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - przetoczenia krwinek czerwonych;
 - betibeglogen autotemcel;
 - luspatercept;
 - eksagamglogen autotemcel.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r.⁴ we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

W innych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: luspatercept (B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)).

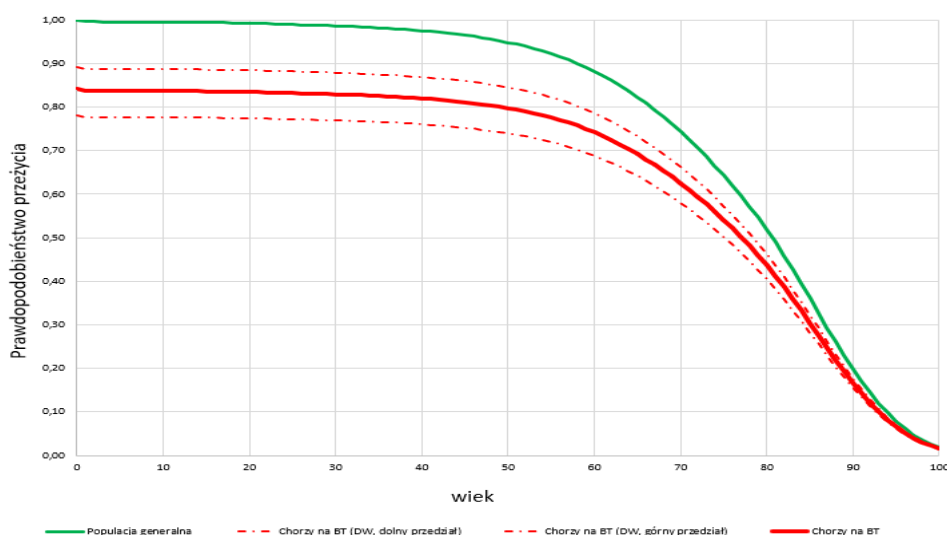
Ponadto inną niż farmakologiczna, dostępną w Polsce metodą leczenia β -talasemii jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej. Przetoczenie KKCz (5.53.01.0001512) stanowi produkt rozliczeniowy w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne w zakresie świadczeń w hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjentkich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące trwania życia w latach 1990–2022 opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny⁵, z uwzględnieniem wag niesprawności (ang. *disability weights*, DW) z badania GBD 2019 (ang. *Global Burden of Disease*) prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA)⁶. Do analizy wykorzystano wagę niesprawności określoną dla β -talasemii *major*, z ciężką anemią, wynoszącą 0,159 (zakres: 0,109–0,22). Rysunek 1. obrazuje prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o jakość wśród chorych na TDT.



Rysunek 1. Prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o jakość wśród chorych na TDT, w porównaniu do populacji generalnej

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych GUS i wag niesprawności.

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 29.01.2025].

⁵ Główny Urząd Statystyczny <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne,1,1.html> [dostęp: 31.07.2024]

⁶ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 31.07.2024].

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

β -talasemia (TDT) to wrodzona niedokrwistość hemolityczna wywołana nieprawidłową syntezą łańcucha β -globiny w cząsteczce hemoglobiny (Hb). Talasemie należą do najczęstszych chorób wrodzonych na świecie. Występują zwłaszcza w krajach śródziemnomorskich, na Środkowym Wschodzie i Azji Południowo-Wschodniej. W Polsce występują bardzo rzadko. Przyczyną choroby są genetycznie uwarunkowane ilościowe zaburzenia syntezy łańcucha β -globiny. Wyróżnia się trzy grupy β -talasemii: *minor*, *intermedia* i *major*. Beta-talasemia *major* jest silnie objawową i najcięższą postacią β -talasemii. Pierwsze objawy kliniczne pojawiają się między 6. miesiącem a 2. rokiem życia. U dziecka mogą wystąpić między innymi problemy związane z łaknieniem, nawracające epizody gorączki, a także hepato- i splenomegalia. Zalecanym sposobem leczenia TDT jest regularne przetaczanie krwi pacjenta, powtarzane co 2–5 tygodni, w celu utrzymania poziomu hemoglobiny sprzed transfuzji na poziomie 9,5–10,5 g/dl. Chociaż przewlekłe schematy transfuzji krwi są skuteczne w zapobieganiu charakterystycznym objawom i fizycznym objawom choroby, według EPAR Casgevy wprowadzają one duże przeciążenie żelazem, które może prowadzić do śmiertelności z powodu toksyczności serca i wątroby związanej z żelazem. Obecnie w leczeniu β -talasemii wykorzystywany jest również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i lentiwirusowa terapia genowa (betibeglogen autotemcel; Zynteglo), której pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE zostało wycofane na wniosek podmiotu odpowiedzialnego. Zgodnie z EPAR Casgevy jakość życia pacjentów jest niska, a przeżycie całkowite do 30 roku życia wynosi zaledwie 55%.

Oceniana interwencja, tj. eksagamglogen autotemcel została wspomniana w standardzie postępowania opublikowanym przez Brytyjskie Towarzystwo Talasemii (UKTS 2023) oraz wytycznych TIF 2025. W dwóch odnalezionych dokumentach (UKTS 2023 i TIF 2025) rekomendowaną metodą leczenia β -talasemii zależnej od przetoczeń są regularne przetoczenia krwinek czerwonych. Dodatkowo w TIF 2025 wskazano, iż w przypadku pacjentów w wieku 14 lat i starszych lub tych, dla których nie jest dostępny spokrewniony dawca pod względem HLA, optymalną opcją terapeutyczną jest terapia genowa (Siła zalecenia: C, IIa). Możliwe jest również zastosowanie leków, tj. betibeglogen autotemcel czy luspatercept. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż luspatercept jest wskazany do stosowania jedynie u dorosłych, a betibeglogen autotemcel wśród pacjentów, u których nie występuje genotyp $\beta 0/\beta 0$. Ponadto oczekuje się długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii genowych w leczeniu TDT.

Przedmiotem wcześniejszej oceny AOTMiT była 1 substancja czynna – luspatercept. Substancja ta została oceniona w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (Wykaz TLI 2021). Rada Przejrzystości w swojej opinii uznała za niezasadne uwzględnienie w wykazie TLI substancji czynnej luspatercept (Reblozyl) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią. Dodatkowo, ten sam produkt leczniczy oceniany był w innym wskazaniu tj.: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych, otrzymał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i został umieszczony w Wykazie TLI 2021.

W Polsce we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), refundacji nie podlega żadna substancja czynna. Jednak inną niż farmakologiczna, dostępną w Polsce metodą leczenia β -talasemii jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej. Przetoczenie KKCz (5.53.01.0001512) stanowi produkt rozliczeniowy w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. (z późn. zm.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne w zakresie świadczeń w hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Szacunkowa liczba pacjentów dotkniętych beta-talasemią, *major i minor*, dotyczy około 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Pacjenci z β -talasemią zależną od przetoczeń kwalifikują się do najpoważniejszej postaci choroby – β -talasemii *major*, inaczej zwanej niedokrwistością Cooleya. β -talasemia jest jednym z najczęstszych autosomalnych zaburzeń recesywnych na świecie, z wysoką częstością występowania w populacjach w basenie Morza Śródziemnego (od 5% do 15%), na Bliskim Wschodzie i w Azji Zachodniej (od 2% do 5%), w Azji Południowo-Wschodniej (do 10%) i Azji Południowej (do 18%)⁷. Na podstawie dostępnych danych, według TIF szacuje się, że liczba pacjentów z β -talasemią *major* sięga 30 000 przypadków w Europie⁸. Nie odnaleziono danych dotyczących osób chorujących na beta-talasemię *major* w Polsce.

W Europie szacowana częstość występowania beta-talasemii wahała się od 0,16/100 000 w Hiszpanii do 25/100 000 w Grecji⁹. Przyjęto założenie, że prevalencja choroby w Polsce będzie nie większa niż w Hiszpanii, kraju należącym do basenu Morza Śródziemnego. Dodatkowo otrzymany wynik ograniczono wiekiem populacji (z danych GUS uwzględniono osoby powyżej 14 roku życia) oraz wzięto pod uwagę jedynie chorych, którzy nie mają dawcy zgodnego pod względem HLA¹⁰.

Szacowana populacja pacjentów dotkniętych beta-talasemią *major* powyżej 14 roku życia, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy pod względem HLA wynosi ok. 43 osoby.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- brak informacji o zapadalności na TDT w Polsce (liczbę nowych przypadków obliczono na podstawie prevalencji choroby w Hiszpanii);
- założenie, że wszyscy pacjenci chorzy na TDT, którzy nie posiadają spokrewnionego pod względem HLA dawcy kwalifikują się do przeszczepu HSC;
- oszacowanie populacji dla osób powyżej 14 r.ż. (zgodnie z ChPL Casgevy exa-cel wskazany jest u pacjentów w wieku 12 lat i starszych).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 40 osób; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek.

Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na TDT w Polsce, niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania nowych przypadków zachorowań w nadchodzących latach.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Leczenie obejmuje jedną dawkę exa-celu. W związku z jednorazowym podaniem leku, populacja pacjentów nie będzie ulegała kumulacji. W pierwszym roku szacowana populacja wyniesie więc ok. 40 osób. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących zachorowalności na TDT w Polsce, niemożliwe jest przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania nowych przypadków zachorowań w nadchodzących latach. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Przedstawione oszacowania obarczone są dużą niepewnością. Oszacowania dokonano dla populacji powyżej 14 r.ż. (zgodnie z ChPL Casgevy exa-cel wskazany jest u pacjentów w wieku 12 lat i starszych). Istotnym ograniczeniem oszacowania populacji jest również założenie, że wszyscy pacjenci chorzy na TDT, dla których nie jest dostępny spokrewniony pod względem HLA dawca kwalifikują się do przeszczepu HSC.

⁷ EPAR Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.04.2024].

⁸ TIF 2021, <https://thalassaemia.org.cy/news/thalia-2018-2021-europe-is-seeing-a-surge-in-thalassaemia-project-results-show/> [dostęp: 27.03.2024]

⁹ C. Chamberlain et al. Global Thalassaemia Epidemiology: A Systematic Literature Review, European Hematology Association (EHA) Annual Congress, June 9–17, 2021.

¹⁰ T.H. Jaing, s the Benefit-Risk Ratio for Patients with Transfusion-Dependent Thalassaemia Treated by Unrelated Cord Blood Transplantation Favorable?, Int J Mol Sci. 2017 Nov 20;18(11):2472. doi: 10.3390/ijms18112472.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji eksagamglogen autotemcel przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

Na stronie ClinicalTrials odnaleziono łącznie 4 badania kliniczne, w których interwencję stanowił eksagamglogen autotemcel. Badanie NCT03655678 jest badaniem rejestracyjnym dla leku Casgevy we wskazaniu w leczeniu pacjentów z zależną od transfuzji β -talasemią. Każde z opisanych badań, dotyczące omawianego wskazania wciąż trwa. Na stronie ClinicalTrials nie zamieszczono wyników, a jedynie publikacje pochodzące z bazy PubMed, których lista została utworzona automatycznie. Żadne z badań nie jest prowadzone w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Casgevy we wskazaniu w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (ang. *transfusion-dependent β -thalassemia*, TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell*, HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. *human leukocyte antigen*, HLA), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 26.03.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 29.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategie wyszukiwania publikacji. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci w wieku 12 lat i starsi, chorujący na beta-talasemię zależną od transfuzji, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell</i> , HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen</i> , HLA).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	exa-cel, eksagamglogen autotemcel, Casgevy	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Casgevy.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Jednoramienne CTX001-111 NCT03655678 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated	- wieloośrodkowe, - jednoramienne, - otwartej próby, - fazy I/II/III, - hipoteza statystyczna: hipoteza zerowa – 50% wskaźnik odpowiedzi, - okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 10.09.2018 planowana data zakończenia badania: 08.2024 mediana czasu obserwacji: 22,8 (zakres: 2,1; 51,1) miesiąca.	Młodzież i dorośli w wieku 12-35 lat, chorujący na β-talasemię zależną od przetoczeń (TDT), u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA). <u>Liczba pacjentów:</u> 59 - populacja PES: 42, - populacja FAS: 54. <u>Wiek:</u> <u>wszyscy pacjenci:</u> mediana 19 (12; 35) lat; - FAS – średnia: 21,3 lat (SD: 6,6); - PES – średnia: 21,6 lat (SD: 6,4). <u>Płeć:</u> <u>wszyscy pacjenci:</u> - mężczyźni: 52,5%; - kobiety: 47,5%; - FAS: - mężczyźni: 53,7%; - kobiety: 46,3%. - PES: - mężczyźni: 50%; - kobiety: 50%. <u>Rasa:</u> - żółta: 42,4% (<u>wszyscy pacjenci</u>): 42,6% (FAS), 38,1% (PES);	Interwencja: Pojedyncza minimalna dożylna dawka exa-celu wynosząca co najmniej 3×10^6 komórek CD34+/kg masy ciała po wykonaniu mobilizacji, aferezy i mieloablacji. <u>Mobilizacja:</u> mobilizacja komórek składała się z czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (np. filgrastym) oraz pleryksaforu. G-CSF (np. filgrastym) podawano podskórnie lub dożylnie w dawce 5 μg/kg co 12 godzin przez 5–6 dni, a pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg m.c. we wstrzyknięciu podskórnym na 4–6 godzin przed rozpoczęciem aferezy. Masę ciała zmierzono w ciągu 5 dni przed pierwszym dniem mobilizacji. <u>Afereza:</u> przez 2–3 kolejne dni w celu pobrania komórek CD34+ do produkcji exa-celu (docelowo co najmniej 15×10^6 komórek CD34+/kg masy ciała). <u>Kondycjonowanie:</u> Busulfan podawano dożylnie przez centralny cewnik żylny codziennie w dawce początkowej wynoszącej 3,2 mg/kg/dobę przez 4 kolejne dni, z docelowym AUC wynoszącym 74 mg-h/L, dla schematu co 6 godzin lub 82 mg-h/L, dla schematu co dzień. Pojedyncza dawka exa-celu była podawana co najmniej po 48 godzinach i w ciągu 7 dni od ostatniej dawki busulfanu.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów osiągających T112, zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej Hb (hemoglobiny) ≥ 9 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych (ang. <i>red blood cells</i>, RBC) przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po infuzji exa-celu. Ocena T112 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Odsetek pacjentów osiągających T16, zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej HB ≥ 9 g/dL bez transfuzji RBC przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po infuzji exa-celu. Ocena T16 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC; - Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 95%, 90%, 85%, 75%, 50% zmniejszenie rocznej liczby transfuzji w stosunku do wartości wyjściowej; - Czas trwania bez transfuzji u pacjentów, którzy osiągnęli T112; - Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną obecnych w leukocytach krwi obwodowej w czasie; - Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną obecnych w komórkach CD34+ szpiku kostnego w czasie; - Stężenie hemoglobiny płodowej (przed transfuzją) w czasie;

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		• biała: <u>32,2% (wszyscy pacjenci)</u>, 33,3% (FAS), 40,5% (PES); • pochodzenie mieszane rasowo: <u>5,1% (wszyscy pacjenci)</u>, 5,6% (FAS), 7,1% (PES). • inna: <u>5,1% (wszyscy pacjenci)</u>, 3,7% (FAS), 2,4% (PES).	Jeśli infuzja exa-celu nie nastąpiła w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki busulfanu, pacjenci mieli otrzymać zapasowe komórki macierzyste CD34 ⁺ . Jeśli do 21. dnia po infuzji exa-celu nie doszło do wszczepienia, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , G-CSF) (np. filgrastym) mógł zostać podany po omówieniu z monitorem.	• Całkowite stężenie hemoglobiny (przed transfuzją) w czasie; • Zmiana wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) w czasie przy użyciu skali jakości życia EuroQol (EQ-5D-5L) dla osób w wieku ≥18 lat, EQ-5D-Y dla osób w wieku <18 lat, funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej – przeszczepu szpiku kostnego (FACT-BMT) dla osób w wieku ≥18 lat oraz pediatrycznego kwestionariusza jakości życia (PedsQL) dla osób w wieku <18 lat.

FAS – podzbiór grupy do pełnej analizy (ang. *full analysis set*);

PES – pierwszorzędowa analiza skuteczności (ang. *primary efficacy set*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.03.2024], ChPL Casgevy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 5. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Casgevy

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku od 12 do 35 lat włącznie w dniu wyrażenia świadomej zgody.	4.1 Wskazania do stosowania, <u>β-talasemia</u> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany ... u pacjentów w wieku 12 lat i starszych...” 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, <u>Szczególne grupy pacjentów, pacjenci w wieku 35 lat i powyżej</u> „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów powyżej 35. roku życia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Casgevy w tej populacji. Korzyści wynikające z leczenia u danego pacjenta należy rozważyć w zestawieniu z zagrożeniami związanymi z przeszczepieniem HSC”.
Uczestnik (lub jego prawnie upoważniony przedstawiciel lub opiekun) podpisze i opatrzy datą formularz świadomej zgody (ICF) oraz, w stosownych przypadkach, formularz zgody.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjent z potwierdzoną diagnozą zależnej od transfuzji β-talasemii (TDT) zgodnie z definicją: a) dokumentowana homozygotyczna β-talasemia lub złożona heterozygotyczna β-talasemia, w tym β-talasemia z obecnością hemoglobiny E (HbE). Pacjenci mogą być rejestrowani na podstawie danych historycznych, ale potwierdzenie genotypu za pomocą centralnego laboratorium badawczego będzie wymagane przed kondycjonowaniem busulfanem. Genotypy β0 i inne niż β0 są definiowane przy użyciu bazy danych HbVar; b) historia transfuzji co najmniej 100 ml/kg/rok lub 10 jednostek/rok koncentratu krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 2 lat przed podpisaniem zgody lub ostatnim badaniem przesiewowym w przypadku pacjentów poddawanych ponownemu badaniu przesiewowemu.	4.1 Wskazania do stosowania, <u>β-talasemia</u> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β-talasemii zależnej od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent β-thalassemia</i>, TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell</i>, HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen</i>, HLA)”.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Stan sprawności Karnofsky'ego $\geq 80\%$ dla osób w wieku ≥ 16 lat. Stan sprawności Lansky'ego $\geq 80\%$ dla osób w wieku < 16 lat.	Brak odniesienia w ChPL
Kwalifikuje się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych zgodnie z oceną badacza.	4.1 Wskazania do stosowania, β-talasemia „... u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell</i> , HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen</i> , HLA)”
Dostęp do szczegółowej dokumentacji medycznej dotyczącej transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (RBC), w tym jednostek i szacunkowych objętości (te ostatnie, jeśli są dostępne) koncentratu krwinek czerwonych i powiązanych wartości Hb przed transfuzją, masy ciała i hospitalizacji pacjentów przez co najmniej 2 lata przed wyrażeniem zgody. Masa ciała i wartości Hb przed transfuzją powinny być gromadzone (jeśli są dostępne) dla każdej transfuzji.	Brak odniesienia w ChPL
Kobiety w wieku rozrodczym (po menarche, z nienaruszoną macicą i co najmniej 1 jajnikiem, w okresie pomenopauzalnym krótszym niż 1 rok) muszą wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnych metod antykoncepcji od momentu wyrażenia zgody do co najmniej 6 miesięcy po infuzji exa-celu.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Przed rozpoczęciem każdego cyklu mobilizacji konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki surowicy, który należy potwierdzić przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego. Dane dotyczące ekspozycji są niewystarczające do sformułowania zaleceń w odniesieniu do czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu z użyciem produktu leczniczego Casgevy. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę oraz mężczyźni zdolni do spółdzenia dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia mobilizacji do upłynięcia co najmniej 6 miesięcy od przeprowadzenia kondycjonowania mieloablacyjnego”.
Mężczyźni w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji od początku mobilizacji do co najmniej 6 miesięcy po infuzji exa-celu.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Kobiety zdolne do zajścia w ciążę oraz mężczyźni zdolni do spółdzenia dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia mobilizacji do upłynięcia co najmniej 6 miesięcy od przeprowadzenia kondycjonowania mieloablacyjnego”.
Chęć i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych, wytycznych dotyczących antykoncepcji i innych procedur badania.	Brak odniesienia w ChPL
Chęć udziału w dodatkowym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (badanie VX18-CTX001-131) po zakończeniu tego badania.	Brak odniesienia w ChPL
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Obecność chętnego i zdrowego dawcy, spokrewnionego z HLA	4.1 Wskazania do stosowania, β-talasemia „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent β-thalassemia</i> , TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen</i> , HLA)”.
Wcześniejsza terapia allo-HSCT	4.2 Dawkowanie i sposób podawania, Pacjenci, u których w przeszłości wykonano przeszczepienie HSC „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów, u których w przeszłości wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie HSC. Nie zaleca się leczenia z użyciem produktu leczniczego Casgevy u takich pacjentów”.
Pacjenci z powiązaną α -talasemią i >1 delecją alfa lub multiplikacją alfa.	4.1 Wskazania do stosowania, β-talasemia „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent β-thalassemia</i> , TDT) ...”
Pacjenci z wariantem β -talasemii sierpowatokrwińkowej.	4.1 Wskazania do stosowania, β-talasemia

Badanie rejestracyjne	ChPL
	„Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent β-thalassemia</i> , TDT) ...”
Klinicznie istotne i aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze określone przez badacza.	Brak odniesienia w ChPL
Liczba białych krwinek (WBC) $<3 \times 10^9 / l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9 / l$ niezwiązana z hipersplenizmem, według oceny badacza.	Brak odniesienia w ChPL
Historia istotnych zaburzeń krwawienia.	Brak odniesienia w ChPL
Historia jakiegokolwiek choroby lub jakiegokolwiek stanu klinicznego, który w opinii badacza mógłby zmylić wyniki badania lub stanowić dodatkowe ryzyko przy podawaniu badanego leku uczestnikowi. Może to obejmować między innymi: członka najbliższej rodziny ze znanym rodzinnym zespołem nowotworowym, historię alergii na odpowiednie leki; historię chorób układu sercowo-naczyniowego lub ośrodkowego układu nerwowego; historię lub obecność klinicznie istotnych patologii; historię niekontrolowanych zaburzeń napadowych lub historię zaburzeń psychicznych.	Brak odniesienia w ChPL
Jakikolwiek wcześniejszy lub obecny nowotwór złośliwy lub zaburzenie mieloproliferacyjne lub znaczące zaburzenie odporności.	Brak odniesienia w ChPL
Zaawansowana choroba wątroby, zdefiniowana jako: a) Aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) $>3 \times$ górna granica normy (GGN) lub wartość bilirubiny bezpośredniej $>2,5 \times$ GGN, lub b) Wyjściowy czas protrombinowy (międzynarodowy współczynnik znormalizowany; INR) $>1,5 \times$ GGN, lub c) Marskość wątroby w wywiadzie lub jakiegokolwiek dowody na pomostowe zwłóknienie w poprzedniej biopsji wątroby, jeśli są dostępne; d) Osoby z aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby (patrz kryterium 16). e) Pacjenci z historią przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby są również wykluczeni, chyba że biopsja wątroby w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w trakcie badania przesiewowego nie wykazała dowodów na pomostowe zwłóknienie lub marskość wątroby. f) Zawartość żelaza w wątrobie (LIC) ≥ 15 mg Fe/g suchej masy w badaniu R2 MRI wątroby, chyba że biopsja wątroby w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub podczas badania przesiewowego nie wykazała dowodów na zwłóknienie pomostowe lub marskość wątroby.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania, Pacjenci seropozytywni względem ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> HIV), wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>, HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> HCV. „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV. Przed pobraniem komórek na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusa HIV-1, HIV-2, HBV i HCV oraz wszystkich innych czynników zakaźnych, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi. Nie stosować produktu Casgevy u pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV”.
T2* serca <10 ms w badaniu MRI lub frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $<45\%$ w badaniu echokardiograficznym.	Brak odniesienia w ChPL
Wyjściowy szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73 m ² .	4.2 Dawkowanie i sposób podawania, Zaburzenia czynności nerek „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, określanymi jako szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego na poziomie <60 ml/min/1,73 m ² . Nie jest wymagane dostosowanie dawki”.
Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco) $<50\%$ wartości przewidywanej (skorygowana o stężenie hemoglobiny i/lub objętość pęcherzyków płucnych).	Brak odniesienia w ChPL
Wcześniejsze leczenie terapią genową/produktem edytującym.	Brak odniesienia w ChPL
Nietolerancja, przeciwwskazania lub znana nadwrażliwość na pleryksafor, produkty zawierające czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) (np. filgrastym) lub busulfan.	4.3 Przeciwwskazania

Badanie rejestracyjne	ChPL
Wcześniejsza anafilaksja na substancje pomocnicze produktu exa-cel (dimetylosulfotlenek [DMSO], dekstran).	„Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: CryoStor CS5 (zawiera dimetylu sulfotlenek oraz dekstran 40), sulfotlenek dimetylu (DMSO), sól”.
Pozytywny wynik na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności-1 (HIV-1) lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności-2 (HIV-2) (pozytywny wynik zarówno dla antygenu/przeciwciała ORAZ testów na obecność kwasów nukleinowych [NAT]), wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) (pozytywny wynik na obecność przeciwciał rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B [HBcAb] lub pozytywny wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] ORAZ testów NAT), kiły (pozytywny wynik badań przesiewowych ORAZ pozytywny wynik testów potwierdzających) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV; dodatni dla obu przeciwciał [HcAb] i dla testów NAT). Dodatkowe markery chorób zakaźnych powinny zostać uzyskane i przetestowane zgodnie z wymaganiami władz lokalnych w zakresie gromadzenia i przetwarzania produktów terapii komórkowej. Te dodatkowe testy (np. HTLV-1, HTLV-2, malaria, gruźlica, toksoplazmoza, <i>Trypanosoma cruzi</i> lub wirus Zachodniego Nilu) zostaną ocenione w celu określenia ogólnego wpływu na pacjenta i wytwarzanie exa-celu.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania , Pacjenci seropozytywni względem ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> HIV), wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> , HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> HCV) „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV. Przed pobraniem komórek na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusa HIV-1, HIV-2, HBV i HCV oraz wszystkich innych czynników zakaźnych, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi. Nie stosować produktu Casgevy u pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV”.
Udział w innym badaniu klinicznym z badanym lekiem w ciągu 30 dni od badania przesiewowego lub w okresie krótszym niż 5 okresów półtrwania badanego środka, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy od badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL
Ocena przez badacza, że uczestnik nie stosuje się do procedur badania określonych w protokole.	Brak odniesienia w ChPL
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Przed rozpoczęciem każdego cyklu mobilizacji konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki surowicy, który należy potwierdzić przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego”.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.03.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=3>, [dostęp: 18.03.2024] i ChPL Casgevy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 15.01.2025].

Podsumowanie/wnioski:

Do rozpoczęcia leczenia produktem Casgevy konieczne jest potwierdzenie zależnej od transfuzji β -talasemii (TDT) oraz wykluczenie obecności spokrewnionego dawcy HSC dopasowanego pod względem HLA. Zarówno EPAR Casgevy, ChPL Casgevy oraz strona internetowa ClinicalTrials zawierają opisy tych kryteriów. Większość kryteriów włączenia i wykluczenia pokrywa się między dokumentami EPAR Casgevy oraz ChPL Casgevy.

Kryteria wykluczenia opisane są szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z klinicznie istotnymi zakażeniami, o złych wynikach badań krwi oraz pacjenci po wcześniejszych chorobach tj.: nowotwory, istotne zaburzenia krwawienia, choroby psychiczne i inne. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania, które zostały zawarte w EPAR Casgevy zostały znacznie szerzej opisane od odnalezionych na stronie ClinicalTrials.

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 CTX001-111.

Tabela 6. Ocena jakości badania wg NICE

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego **CTX001-111** z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 6/8 punktów. Punkty odjęto w domenach odnoszących się do rekrutacji pacjentów, która nie odbywała się w sposób konsekwentny oraz do przedstawienia najważniejszych wyników badań. Z uwagi na to, że badanie wciąż trwa, a dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są dalej pozyskiwane, wiele z punktów końcowych w badaniu nie zostało wyczerpująco lub w ogóle opisanych, w tym dane dotyczące jakości życia pacjentów.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

W dwóch odnalezionych dokumentach (UKTS 2023 i TIF 2025) rekomendowaną metodą leczenia β -talasemii zależnej od przetoczeń są regularne przetoczenia krwinek czerwonych. Przetoczenie KKCz (5.53.01.0001512) stanowi produkt rozliczeniowy w Zarządzeniu Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne w zakresie świadczeń w hematologii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie CTX001-111:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:
 - Zmiana wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcomes*, PROs) w czasie przy użyciu skali jakości życia EuroQol (EQ-5D-5L) dla osób w wieku ≥ 18 lat, EQ-5D-Y dla osób w wieku < 18 lat;
 - Zmiana wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) w czasie przy użyciu skali funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej przeszczepu szpiku kostnego (FACT-BMT) dla osób w wieku ≥ 18 lat;
 - Zmiana wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) w czasie przy użyciu pediatrycznego kwestionariusza jakości życia (PedsQL) dla osób w wieku < 18 lat.
- Wyleczenia: Odsetek pacjentów osiągających T112 – pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej Hb (hemoglobiny) ≥ 9 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych

(ang. *red blood cells*, RBC) przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po infuzji exa-celu. Ocena T112 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC.

- Zastępczych punktów końcowych:
 - Odsetek pacjentów osiągających T16, zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej HB ≥ 9 g/dL bez transfuzji RBC przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po infuzji exa-celu. Ocena T16 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC;
 - Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 95%, 90%, 85%, 75%, 50% zmniejszenie rocznej liczby transfuzji w stosunku do wartości wyjściowej;
 - Czas trwania bez transfuzji u pacjentów, którzy osiągnęli T112;
 - Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną obecnych w leukocytach krwi obwodowej w czasie;
 - Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną obecnych w komórkach CD34+ szpiku kostnego w czasie;
 - Stężenie hemoglobiny płodowej (przed transfuzją) w czasie;
 - Całkowite stężenie hemoglobiny (przed transfuzją) w czasie.
- Bezpieczeństwa:
 - Częstotliwość i nasilenie odnotowanych zdarzeń niepożądanych;
 - Pomyślne przeszczepienie neutrofili;
 - Czas do wszczepienia neutrofili;
 - Czas do wszczepienia płytek krwi;
 - Częstość występowania śmiertelności związanej z przeszczepieniem (ang. *transplant-related mortality*, TRM) w ciągu 100 dni i w ciągu 1 roku po infuzji exa-celu;
 - Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Casgevy.
- Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona jedynie wśród części pacjentów (do badania włączono 59 pacjentów, a analiza wyników przeprowadzona została z uwzględnieniem danych dla 42 pacjentów).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Nieliczna populacja (<100);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 22,8 miesiąca);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Zgodnie z EPAR dane dostarczone przez wnioskodawcę są uważane za niewystarczające w odniesieniu do średnio- i długoterminowego bezpieczeństwa terapii. W związku z tym, Komitet ds. terapii zaawansowanych wskazał na konieczność dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wyników badań, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu.

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.
- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie całkowite.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Casgevy u pacjentów w wieku 12–35 lat, chorujących na β -talasemię zależną od przetoczeń, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia HSC, jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca dopasowany pod względem HLA, oceniano w wieloośrodkowym badaniu I/II/III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu 111 jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 59 pacjentów włączonych do badania 54 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a ocena pierwszorzędnego punktu końcowego została przeprowadzona jedynie dla 42 pacjentów.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne 111 (NCT03655678) oraz wspomagające badanie 131

W rozdziale przedstawiono wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu 111 (NCT03655678) na podstawie EPAR oraz ChPL Casgevy. Do opisu skuteczności wykorzystano również wyniki z badania 131 – długoterminowego badania kontrolnego pacjentów z β -talasemią lub chorobą sierpowatokrwinkową leczonych autologicznymi hematopoetycznymi komórkami macierzystymi modyfikowanymi CRISPR-Cas9 (exa-cel). Badanie 131 jest wieloośrodkowym, otwartym badaniem typu "rollover", mającym na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności exa-celu u pacjentów, którzy otrzymali exa-cel w badaniu 111, ukończyli lub przegrali wspomniane badanie 111 i byli obserwowani przez 15 lat po infuzji exa-celu. W momencie daty odcięcia danych 23 pacjentów z badania 111 zostało włączonych do badania 131.

Zgodnie z EPAR Casgevy definicje populacji, dla których przedstawiono wyniki skuteczności to:

- Populacja FAS, która obejmowała wszystkich uczestników badania, którzy przyjęli exa-cel. Do populacji FAS zostało włączonych 54 pacjentów.
- Populacja PES obejmująca wszystkich pacjentów, których obserwowano przez co najmniej 16 miesięcy po infuzji exa-celu i przez co najmniej 14 miesięcy po zakończeniu przetoczenia czerwonych krwinek w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia TDT. Do populacji PES włączono 42 pacjentów.

Dodatkowo odnaleziono publikację Locatelli 2024¹¹, przedstawiającą wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji PES na dzień 16 kwietnia 2023 roku. Odstąpiono od opisu wyników przedstawionych w publikacji, z uwagi na zbieżność dat odcięcia danych w publikacji oraz dokumencie EPAR Casgevy.

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite nie stanowiło punktu końcowego w niniejszym badaniu.

Analiza punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia

Niezależność od transfuzji T112

Odsetek pacjentów osiagających T112, został zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej Hb (hemoglobiny) ≥ 9 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych (RBC) przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po infuzji exa-celu.

Po infuzji exa-celu, 39 z 42 (92,9%) uczestników PES osiągnęło T112 (95% CI: 80,5%, 98,5%; 1-stronne $P < 0,0001$ [w porównaniu do 50% wskaźnika odpowiedzi]). Według EPAR Casgevy analizy podgrup pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności według wieku w momencie badania przesiewowego (≥ 12 i < 18 lat oraz ≥ 18 i ≤ 35 lat), genotypu (β^0/β^0 -podobny i nie β^0/β^0 -podobny) oraz płci były zasadniczo zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Według EPAR Casgevy istnieją pacjenci z ogólnie powolną regeneracją układu krwiotwórczego, którzy nie osiągnęli jeszcze niezależności od transfuzji zgodnie z definicją w trwającym badaniu. Oczekuje się, że dłuższa obserwacja tych pacjentów pozwoli lepiej scharakteryzować wpływ exa-celu na pacjentów z TDT. Jeśli chodzi o trwałość efektu w czasie w starzejącej się populacji z potencjalnym ryzykiem utraty skuteczności z powodu klonalnej hematopoezy, oczekuje się, że trwające badanie 131 obejmujące do 15 lat po leczeniu wygeneruje odpowiednie długoterminowe dane obserwacyjne.

Analiza jakości życia

W EPAR Casgevy nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia pacjentów włączonych do głównego badania rejestracyjnego.

Ze wstępnych danych dotyczących jakości życia autorstwa Locatelli i in. z 2023 roku wynika, iż zaobserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia pacjentów¹². Wyjściowy wynik użyteczności zdrowotnej EQ-5D-5L ($n=24$, średnia [SD]: 0,85 [0,18]) był zbliżony do normy dla populacji ogólnej i zgodny z wynikami wyjściowymi wcześniej zgłaszanymi dla dorosłych pacjentów z TDT. Do 24. miesiąca zarówno wyniki wskaźnika użyteczności

¹¹ F. Locatelli et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1663-1676. doi: 10.1056/NEJMoa2309673. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38657265.

¹² F. Locatelli et al. Improvements in Health-Related Quality of Life after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia, 2023, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4997.

zdrowotnej EQ-5D-5L, jak i wyniki EQ VAS wykazały znaczną poprawę (średnia zmiana w 24. miesiącu [n=15]: 0,12 [SD: 0,26] i 10,2 [SD: 20,9]. Wynik BMTS poprawił się w 12. miesiącu i utrzymywał się do 24. miesiąca (średnia zmiana w 24. miesiącu [n=15] 6,8 [SD: 4,7] punktów; MCID 2 do 3).

Zarówno dorośli jak i młodzież, którym podano exa-cel, zgłosili trwałą i znaczącą klinicznie poprawę jakości życia. Poprawa obserwowana była w domenach dotyczących fizyczności, emocjonalności oraz w domenie o ogólnym stanie zdrowia. Według odnalezionej publikacji wyniki te wskazują na szerokie korzyści kliniczne exa-celu u pacjentów z TDT.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Czas trwania okresu bez transfuzji

Czas wolny od transfuzji u pacjentów, którzy osiągnęli T112, podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 7). Wszyscy uczestnicy PES, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy, pozostali niezależni od transfuzji przez cały dalszy okres obserwacji; średni czas trwania niezależności od transfuzji wynosił 23,6 (SD: 7,8) miesiąca, w zakresie od 13,5 do 48,1 miesiąca.

Tabela 7. Podsumowanie czasu trwania bez transfuzji RBC przy jednoczesnym utrzymaniu ważonej Hb ≥ 9 g/dL dla uczestników, którzy osiągnęli T112 (PES)

	Badanie 111 oraz 131 N = 42
Pacjenci, którzy osiągnęli T112, N1	39
Czas wolny od transfuzji RBC przy jednoczesnym utrzymaniu ważonej Hb ≥ 9 g/dL	
n	39
Średnia (SD) [miesiące]	23,6 (7,8)
Mediana [miesiące]	22,3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Casgevy s. 66 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.03.2024].

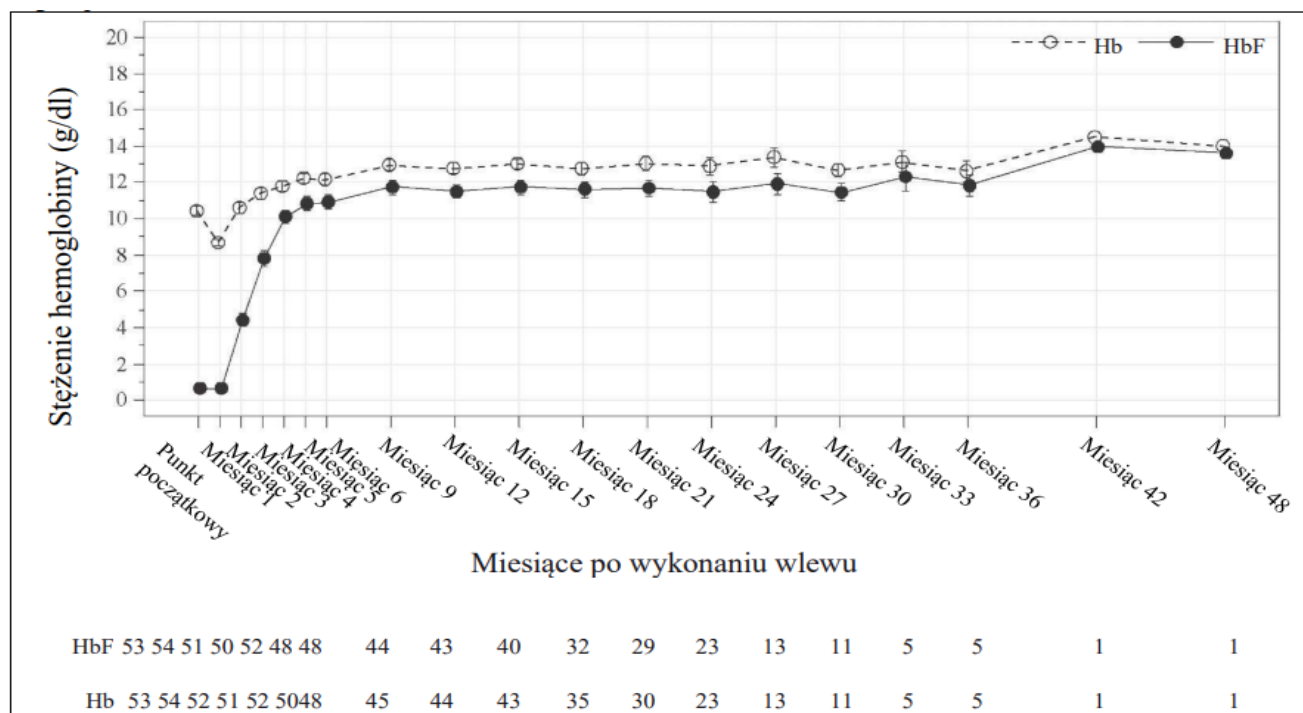
Niezależność od transfuzji jest uzupełniona informacjami na temat czasu do ostatniej transfuzji RBC u osób, które osiągnęły T112 w PES. Mediana do ostatniej transfuzji RBC u pacjentów, którzy osiągnęli T112, wynosiła 28,0 (zakres: 11 do 91) dni od infuzji exa-celu. Trzech pacjentów nie uzyskało T112. W przypadku tych pacjentów z czasem doszło do zmniejszenia częstości wykonywania przetoczeń RBC, a następnie – między 12,2 a 21,6 miesiącem po infuzji produktu leczniczego Casgevy – przetoczeń zaniechano. Taki schemat był zgodny z ogólnie wolniejszą regeneracją układu krwiotwórczego.

Całkowite stężenie hemoglobiny w czasie

W badaniu [TDT] FAS zwiększone średnie poziomy Hb i HbF zostały osiągnięte wcześnie (do 3. miesiąca) po leczeniu exa-celem i utrzymywały się na stałym poziomie od 6. miesiąca do 48. miesiąca obserwacji:

- Średnie całkowite poziomy Hb wynosiły 11,4 (SD: 2,2) g/dL w miesiącu 3 i utrzymywały się na średnim poziomie $\geq 12,2$ g/dL od miesiąca 6.
- Średnie poziomy HbF wynosiły 7,8 (SD: 2,9) g/dL w 3. miesiącu i utrzymywały się na średnim poziomie $\geq 10,9$ g/dL od 6. miesiąca.

Zmiany stężenia hemoglobiny całkowitej (g/dL) oraz HbF (g/dL) w miarę upływu czasu przedstawiono na poniższym rysunku w przypadku wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w ramach leczenia β -talasemii.



Rysunek 2. Zmiana w czasie średnich stężeń hemoglobiny całkowitej (g/dl) i HbF (d/dl) u pacjentów z TDT

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie ChPL Casgevy s. 20 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025].

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, dane o bezpieczeństwie eksagamglogenu autotemcelu pozyskano z dwóch badań rejestracyjnych z udziałem pacjentów w wieku od 12 do 35 lat chorujących na: β-talasemię zależną od przetoczeń (TDT) – badania 111 oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową (SCD) – badania 121. Dodatkowo uwzględniono dane pochodzące z badania VX18-CTX001-131 (badanie 131), długoterminowej obserwacji (ang. *longterm follow-up*) dla obu wskazań.

W momencie daty odcięcia danych do badania 111 włączono 59 pacjentów z TDT, każdy rozpoczął etap mobilizacji, a 54 pacjentów otrzymało exa-cel w medianie dawki 8,0 (zakres: 3,0 do 19,7) x 10⁶ komórek CD34⁺/kg. Dwóch pacjentów nie otrzymało do tego czasu leczenia, a 3 pacjentów przerwało badanie. Mediana czasu trwania obserwacji po infuzji exa-celu wynosiła 22,8 (zakres: 2,1 do 51,1) miesięcy u pacjentów z TDT. W momencie odcięcia danych do długoterminowej obserwacji w badaniu 131 włączono 36 uczestników (23 z badania 111 i 13 z badania 121).

U pacjentów z TDT (N = 48) nie wystąpiły zgony ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu. U wszystkich 48 (100,0%) pacjentów z TDT wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*, AE) po infuzji exa-celu. U większości pacjentów (45 [93,3%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z busulfanem, a u mniejszej liczby pacjentów (13 [27,1%])

wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem. AE stopnia 3 lub wyższego wystąpiły łącznie u 41 (85,4%) uczestników, w tym u 40 (83,3%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem i u 8 (16,7%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-celem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) wystąpiły u 17 (35,4%) uczestników, w tym u 9 (18,8%) uczestników SAE uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem, a u 2 (4,2%) uczestników SAE uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-celem.

Krótkoterminowe bezpieczeństwo exa-celu wydaje się zgodne z nieodłącznymi aspektami bezpieczeństwa mieloablacji i HSCT. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych aspektów bezpieczeństwa specyficznych dla exa-celu. Jednakże dane dostarczone przez wnioskodawcę są uważane za niewystarczające w odniesieniu do średnio- i długoterminowego bezpieczeństwa terapii.

W związku z tym, Komitet ds. terapii zaawansowanych (ang. *Committee for Advanced Therapies*, CAT) wskazał na konieczność dostarczenia przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

- ostatecznych wyników badań 121, 151 i 171, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych;
- międzyokresowych (ang. *interim*) wyników badań 131 i 161, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zależną od przetoczeń β -talasemią (TDT) i ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD);
- wyników badania opartego na danych z rejestru, w scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zależną od przetoczeń β -talasemią (TDT) i ciężką chorobą sierpowatokrwinkową (SCD).

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Casgevy oceniono w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby w jednej grupie (badaniu 111 i badaniu 121) oraz w jednym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (badaniu 131), w ramach których 97 nastolatków oraz dorosłych pacjentów z TDT lub SCD leczono z użyciem produktu leczniczego Casgevy. Zastosowanie produktu leczniczego Casgevy było poprzedzone mobilizacją komórek we krwi obwodowej z użyciem czynnika stymulującego powstawanie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) i pleryksaforu u pacjentów z TDT oraz pleryksaforu w monoterapii u pacjentów z SCD, po której wykonywano aferezę oraz kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu.

Profil bezpieczeństwa był zasadniczo spójny z oczekiwanym w przypadku kondycjonowania mieloablacyjnego z użyciem busulfanu oraz przeszczepienia HSC po mobilizacji i aferezie. Mediana (min., maks.) czasu trwania okresu obserwacji po podaniu produktu leczniczego Casgevy wyniosła 22,8 (2,1; 51,1) miesiąca u pacjentów z TDT (N = 54). Ciężkie działania niepożądane, których wystąpienie przypisano podaniu produktu leczniczego Casgevy, zaobserwowano u 2 (3,7%) pacjentów z TDT: u 1 (1,9%) pacjenta stwierdzono limfohistiocytozę hemofagocytarną, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół idiopatycznego zapalenia płuc oraz ból głowy; u 1 (1,9%) pacjenta zaobserwowano opóźnienie odbudowania populacji komórek oraz małopłytkowość.

U 1 (1,9%) pacjenta z TDT doszło do zagrażającego życiu, ciężkiego działania niepożądanego w postaci krwotoku mózgowego, które zostało przypisane stosowaniu busulfanu w ramach kondycjonowania mieloablacyjnego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono z podziałem według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest definiowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

W poniższych tabelach wymieniono działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu odpowiednio mobilizacji/aferezy z użyciem G-CSF i pleryksaforu, kondycjonowaniu mieloablacyjnemu z użyciem busulfanu oraz produktu leczniczego Casgevy, które wystąpiły u pacjentów z TDT i SCD w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Casgevy.

Tabela 8. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu mobilizacji/aferezy z użyciem G-CSF i pleryksaforu u pacjentów z TDT i SCD (N=59)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Nudności	Ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunka, hipoestezja jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Ból, gorączka

* Termin „ból mięśniowo-szkieletowy” obejmował ból pleców, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból kończyn.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Casgevy s. 11 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025].

Tabela 9. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego z użyciem busulfanu u pacjentów z: TDT w badaniu 111 i SCD w badaniu 121 (N=97)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	–	Zapalenie płuc Posocznica Posocznica wywołana bakteriami <i>Klebsiella</i> Kandydoza jamy ustnej Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Gorączka neutropeniczna Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia (obniżenie liczby limfocytów i limfocytów CD4)	Pancytopenia Retikulocytopenia Splenomegalia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia Hipokaliemia Hiperfosfatemia Hipomagnezemia Zatrzymanie płynów Hipofosfatemia	Hipoalbuminemia Hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Krwotok mózgowy Wodogłowie Obwodowa neuropatia czuciowa Neuropatia obwodowa Neuralgia Zaburzenia odczuwania smaku
Zaburzenia oka	–	Niewyraźne widzenie Suchość oka
Zaburzenia serca	–	Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	–	Niedociśnienie Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa Ból jamy ustnej i gardła	Niewydolność oddechowa Zespół idiopatycznego zapalenia płuc Hipoksja Duszność

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
		Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błon śluzowych (stan zapalny odbytu, stan zapalny błon śluzowych, stan zapalny krtani oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) Nudności Wymioty Ból w jamie brzusznej (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie jamy brzusznej oraz dyskomfort w okolicy żołądka) Biegunka Zaparcie Zapalenie żołądka	Zapalenie jelita grubego Niestrawność Krwawienie z dziąseł Refluks żołądkowo-przełykowy Krwawe wymioty Zapalenie przełyku Dysfagia Stan zapalny żołądka i jelit Hematochezja Owrzodzenie w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Naczyniowo-okluzyjna choroba wątroby Hiperbilirubinemia Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej Hepatomegalia Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia pigmentacji (pigmentacja paznokci, hiperpigmentacja skóry, hipopigmentacja skóry) Łuszczenie się skóry Łysienie Wybroczyny Suchość skóry Wysypka (zapalenie skóry, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa)	Świąd Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy (ból pleców, ból kości, ból w klatce piersiowej oraz ból kończyny)	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	–	Bolesne oddawanie moczu Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	–	Brak miesiączki Krwawienia śródcykliczne Ból sromu i pochwy Bóle menstruacyjne Zaburzenia miesiączkowania Przedwczesna menopauza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zmęczenie	Ból
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego Wzrost stężenia białka C-reaktywnego Wzrost masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	Opóźnienie odbudowania populacji komórek po przeszczepieniu Krwaki podskórny Otarcia skóry Rany na skórze

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Casgevy s. 12–14 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025].

Tabela 10. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu produktu leczniczego Casgevy u pacjentów z TDT i SCD (N=97)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia (obniżenie liczby limfocytów i limfocytów CD4)	Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	–	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	Hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	–	Ból głowy Parestezje
Zaburzenia serca	–	Częstoskurcz
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	–	Zespół ostrej niewydolności oddechowej Zespół idiopatycznego zapalenia płuc Krwawienie z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	Wysypka (zapalenie skóry) Wybroczyny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	Opóźnienie odbudowania populacji komórek po przeszczepieniu Reakcje związane z infuzją (dreszcze, częstoskurcz zatokowy oraz częstoskurcz)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	–	Ból Gorączka

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Casgevy s. 14 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.01.2025].

Odbudowanie populacji płytek krwi definiowano jako liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 20 \times 10^9 / l$ w 3 kolejnych pomiarach u pacjentów z TDT, wykonanych w 3 różnych dniach po infuzji produktu 15 leczniczego Casgevy bez stosowania przetoczeń płytek krwi w okresie 7 dni. U wszystkich pacjentów osiągnięto odbudowanie populacji płytek krwi. W badaniu 111 mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi u pacjentów z TDT wyniosła 44 (20, 200) dni (n = 53), przy czym u jednego pozostałego pacjenta odbudowanie populacji płytek krwi nastąpiło po przeprowadzeniu analizy cząstkowej. Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi wyniosła 45 (20, 199) dni u młodzieży oraz 40 (24, 200) dni u dorosłych pacjentów. W przypadku pacjentów bez śledziona zaobserwowano krótszą medianę czasu do odbudowania populacji płytek krwi niż u pacjentów z zachowaną śledzioną. Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi wyniosła 34,5 (20, 78) dnia u pacjentów bez śledziona oraz 46 (27, 200) dni u pacjentów z zachowaną śledzioną.

Odbudowanie populacji granulocytów obojętnochłonnych definiowano jako bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) na poziomie ≥ 500 komórek/ μl w 3 kolejnych pomiarach, wykonanych w 3 różnych dniach po infuzji produktu leczniczego Casgevy bez stosowania niezmodyfikowanych komórek CD34⁺, podawanych w leczeniu ratunkowym. U wszystkich pacjentów doszło do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych i u żadnego pacjenta nie zastosowano leczenia ratunkowego z użyciem komórek CD34⁺. W badaniu 111 mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów z TDT wyniosła 29 (12, 56) dni (n = 54). Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych wyniosła 31 (19, 56) dni u młodzieży oraz 29 (12, 40) dni u dorosłych pacjentów. Nie zaobserwowano powiązania pomiędzy występowaniem zakażeń, a czasem do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹³, na dzień 03.02.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Casgevy.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁴ na dzień 03.02.2025 r. odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania Casgevy. Odnotowano 2 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych

¹³ URPL <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 03.02.2025].

¹⁴ FDA FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 03.02.2025].

(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*”). Nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów. Odnotowane zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (2 przypadki). Zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się do stosowania wyłącznie produktu leczniczego Casgevy (exa-cel).

W bazie EudraVigilance¹⁵ do dnia 03.02.2025 r. odnotowano 1 zgłoszenie dotyczące stosowania eksagamglogenu autotemcelu. Odnotowane działanie niepożądane dotyczyło zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

W bazie VigiAccess¹⁶ prowadzonej przez WHO, na dzień 03.02.2025 r., odnaleziono 5 zgłoszeń o działaniach niepożądanych eksagamglogenu autotemcelu. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego dotyczące splenomegalii (2 przypadki);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (2 przypadki), w tym: ból brzucha (1 przypadek), biegunka (1 przypadek), nudności (1 przypadek);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (2 przypadki), w tym zakrzepica (1 przypadek), gorączka (1 przypadek).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności

Odsetek pacjentów osiągających T112, został zdefiniowany jako utrzymywanie średniej ważonej Hb (hemoglobiny) ≥ 9 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych (ang. *red blood cells*, RBC) przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po infuzji exa-celu. Po infuzji exa-celu, 39 z 42 (92,9%) uczestników PES osiągnęło T112 (95% CI: 80,5%, 98,5%; 1-stronne $P < 0,0001$ [w porównaniu do 50% wskaźnika odpowiedzi]). Według EPAR Casgevy analizy podgrup pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności według wieku w momencie badania przesiewowego (≥ 12 i < 18 lat oraz ≥ 18 i ≤ 35 lat), genotypu (β^0/β^0 -podobny i nie β^0/β^0 -podobny) oraz płci były zasadniczo zgodne z wynikami analizy podstawowej.

Według EPAR Casgevy istnieją pacjenci z ogólnie powolną regeneracją układu krwiotwórczego, którzy nie osiągnęli jeszcze niezależności od transfuzji zgodnie z definicją w trwającym badaniu. Oczekuje się, że dłuższa obserwacja tych pacjentów pozwoli lepiej scharakteryzować wpływ exa-celu na pacjentów z TDT. Jeśli chodzi o trwałość efektu w czasie w starzejącej się populacji z potencjalnym ryzykiem utraty skuteczności z powodu klonalnej hematopoezy, oczekuje się, że trwające badanie 131 obejmujące do 15 lat po leczeniu wygeneruje odpowiednie długoterminowe dane obserwacyjne.

Zarówno dorośli jak i młodzież, którym podano exa-cel, zgłosili trwałą i znaczącą klinicznie poprawę jakości życia. Poprawa obserwowana była w domenach dotyczących fizyczności, emocjonalności oraz w domenie o ogólnym stanie zdrowia.

Wszyscy uczestnicy PES, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy, pozostali niezależni od transfuzji przez cały dalszy okres obserwacji; średni czas trwania niezależności od transfuzji wynosił 23,6 (SD: 7,8) miesiąca, w zakresie od 13,5 do 48,1 miesiąca.

Wzrost średniego stężenia hemoglobiny całkowitej oraz HbF zaobserwowano już w miesiącu 3. po podaniu produktu leczniczego Casgevy w infuzji. W miesiącu 6. stężenia wzrastały odpowiednio do poziomu 12,2 (SD: 2,0) g/dL i 10,9 (SD: 2,7) g/dL. Po miesiącu 6. stężenia hemoglobiny całkowitej oraz HbF pozostały niezmiennie, a HbF stanowiła $\geq 88\%$ hemoglobiny całkowitej. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli T112 w badaniu 111 ($n=39$), mieli prawidłowe (28/39 pacjentów, 71,8%) lub zbliżone do prawidłowego (11/39 pacjentów, 28,2%) średnie ważne stężenia hemoglobiny całkowitej. Wśród tych pacjentów sześćcioro było płci męskiej a pięcioro płci żeńskiej. Średnia ważona hemoglobiny mieściła się w zakresie odpowiednio od $< 0,1$ do $0,7$ g/dL oraz $< 0,4$ do $1,4$ g/dL progu referencyjnego WHO zależnego od wieku i płci. W analizach podgrup oceniających wpływ wieku, płci, rasy lub genotypu na punkty końcowe związane z przetoczeniami krwi oraz parametry hematologiczne nie stwierdzono różnic w związku z tymi czynnikami.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, dane o bezpieczeństwie eksagamglogenu autotemcelu pozyskano z dwóch badań rejestracyjnych z udziałem pacjentów w wieku od 12 do 35 lat chorujących na: β -talasemię zależną od przetoczeń (TDT) – badania 111 oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową (SCD) –

¹⁵ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.02.2025].

¹⁶ <https://vigiaaccess.org/> [dostęp: 03.02.2025].

badania 121. Dodatkowo uwzględniono dane pochodzące z badania VX18-CTX001-131 (badanie 131), długoterminowej obserwacji dla obu wskazań.

W momencie daty odcięcia danych do badania 111 włączono 59 pacjentów z TDT, każdy rozpoczął etap mobilizacji, a 54 pacjentów otrzymało exa-cel w medianie dawki 8,0 (zakres: 3,0 do 19,7) $\times 10^6$ komórek CD34⁺/kg. Dwóch pacjentów nie otrzymało do tego czasu leczenia, a 3 pacjentów przerwało badanie. Mediana czasu trwania obserwacji po infuzji exa-celu wynosiła 22,8 (zakres: 2,1 do 51,1) miesięcy u pacjentów z TDT.

U pacjentów z TDT (N = 48) nie wystąpiły zgony ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu. U wszystkich 48 (100,0%) pacjentów z TDT wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (AE) po infuzji exa-celu. U większości pacjentów (45 [ok. 98%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z busulfanem, a u mniejszej liczby pacjentów (13 [ok. 27%]) wystąpiło co najmniej 1 AE uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem. AE stopnia 3 lub wyższego wystąpiły łącznie u 41 (ok. 85,5%) uczestników, w tym u 40 (ok. 83%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związanym lub powiązanym z busulfanem i u 8 (ok. 17%) uczestników ze zdarzeniem uznanym za prawdopodobnie związanym lub powiązanym z exa-celem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 17 (ok. 35%) uczestników, w tym u 9 (ok. 20%) uczestników SAE uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z busulfanem, a u 2 (ok. 4%) uczestników SAE uznano za prawdopodobnie związane lub powiązane z exa-celem.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

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

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- W kosztach terapii uwzględniono koszt eksagamglogenu autotemcelu, filgrastymu, peryksaforu oraz busulfanu. Nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.
- Koszty exa-celu zostały obliczone na podstawie ceny przedstawionej w rekomendacji refundacyjnej z Kanady (CDA-AMC)¹⁷. Zgodnie z oceną ekonomiczną CDA-AMC, koszt leku Casgevy wyniesie 2,8 mln dolarów kanadyjskich (CAD) za podanie, na jednego pacjenta – niezależnie od liczby wymaganych fiolek.
- Założono, że filgrastym, peryksafor i busulfan będą przyjmowane zgodnie z dawkowaniem w głównym badaniu rejestracyjnym, przedstawionym w EPAR Casgevy:
 - filgrastym w dawce 5 µg/kg m.c./podanie, podskórnie lub dożylnie, co 12 godzin przez 5–6 dni;
 - peryksafor w dawce 0,24 mg/kg m.c. we wstrzyknięciu podskórnym na 4–6 godzin przed rozpoczęciem aferezy;
 - busulfan w dawce 3,2 mg/kg m.c./dobę, dożylnie przez 4 kolejne dni.
- Przyjęto średnią masę ciała równą 60 kg.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolarów kanadyjskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 31.01.2025 r. wynoszącego 2,8022 PLN za 1 CAD (Tabela nr 021A/NBP/2025 z dnia 31.01.2025 r.)¹⁸.
- Koszt jednostkowy peryksaforu oraz busulfanu do wysokości limitu finansowania, zaczerpnięto Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.¹⁹

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 11. Dane wejściowe do oszacowania kosztów – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
exa-cel		
Średni kurs NBP za 1 [PLN]	2,8022	Tabela nr 021A/NBP/2025 z dnia 31.01.2025 r.
Cena za 1 podanie [CAD]	2 800 000	Rekomendacja refundacyjna CDA-AMC
filgrastym		
Dawka zalecana na podanie [µg]	300	EPAR Casgevy

¹⁷ Canadian Journal of Health Technologies, *Reimbursement Recommendation Exagamglogene Autotemcel (Casgevy): For the treatment of patients 12 years of age and older with transfusion-dependent beta-thalassemia*, January 2025 Volume 5 Issue 1, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0831_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf [dostęp: 31.01.2025].

¹⁸ Narodowy Bank Polski, Kursy średnie walut obcych – tabela A, Tabela nr 021A/NBP/2025 z dnia 2025-01-31 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 31.01.2025].

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 31.01.2025].

Założenie	Wartość	Źródło
Liczba podań w cyklu	2	EPAR Casgevy
Czas trwania cyklu [dni]	1	EPAR Casgevy
Cena za µg [PLN]	0,16	Obwieszczenie MZ
pleryksafor		
Dawka zalecana na podanie [mg]	14,4	EPAR Casgevy
Liczba podań w cyklu	1	EPAR Casgevy
Czas trwania cyklu [dni]	1	EPAR Casgevy
Cena za mg [PLN]	450,86	Obwieszczenie MZ
busulfan		
Dawka zalecana na podanie [mg]	192	EPAR Casgevy
Liczba podań w cyklu	1	EPAR Casgevy
Czas trwania cyklu [dni]	1	EPAR Casgevy
Cena za mg [PLN]	1,89	Obwieszczenie MZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 12. Oszacowanie kosztów leku Casgevy

Substancja czynna	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Cena za 1 podanie [PLN]
exa-cel	1	1	7 846 160,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Oszacowanie kosztu leku Casgevy – wariant minimalny, średni i maksymalny

Wariant	Koszt terapii [PLN]
Minimalny (-20% ceny Casgevy)	6 276 928,00
Średni	7 846 160,00
Maksymalny (+20% ceny Casgevy)	9 415 392,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Oszacowanie kosztów zastosowania busulfanu (kondycjonowanie mieloablacyjne), filgrastymu pleryksaforu (mobilizacja komórek macierzystych) przed podaniem exa-celu

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
1	2	3	4	5=2x3x4	6	7=5x6
busulfan	192	1	4	768	1,89	1 451,52
pleryksafor	14,4	1	1	14,4	450,86	6 492,38
filgrastym (5 dni)	300	2	5	3000	0,16	480,00
filgrastym (6 dni)	300	2	6	3600	0,16	576,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 15. Oszacowanie kosztów terapii exa-celem oraz substancjami wykorzystywanymi do mobilizacji komórek i kondycjonowania mieloablacyjnego, tj. pleryksaforu, filgrastymu i busulfanu

Wariant	Substancja czynna	Koszt terapii [PLN]	Całkowity koszt interwencji [PLN]
filgastym podawany przez 5 dni			
Minimalny	exa-cel	6 276 928,00	6 285 351,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
	filgrastym	480,00	
Średni	exa-cel	7 846 160,00	7 854 583,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
	filgrastym	480,00	
Maksymalny	exa-cel	9 415 392,00	9 423 815,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
	filgrastym	480,00	
filgastym podawany przez 6 dni			
Minimalny	exa-cel	6 276 928,00	6 284 871,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
	filgrastym	576,00	
Średni	exa-cel	7 846 160,00	7 854 103,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
	filgrastym	576,00	
Maksymalny	exa-cel	9 415 392,00	9 423 335,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
	filgrastym	576,00	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

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

Oszacowany przez AOTMiT koszt leku Casgevy (na podanie, niezależnie od liczby wymaganych fiolek) wraz z kosztem leków wykorzystywanych do mobilizacji komórek i kondycjonowania mieloablacyjnego, na jednego pacjenta, wyniósł około:

- 6,3 mln PLN w wariancie minimalnym,
- 7,9 mln PLN w wariancie średnim,
- 9,4 mln PLN w wariancie maksymalnym.

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Casgevy/ eksagamglogenu autotemcelu we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 26.03.2024 roku, a zaktualizowano 31.01. i 03.02.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6. Strategia wyszukiwania analiz HTA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Casgevy*, *CTX001* i *exagamglogene autotemcel*, 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- 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 oraz przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę HTA dla leku Casgevy, opublikowaną przez kanadyjską Agencję CDA-AMC.

Tabela 16. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Canada's Drug and Health Technology Agency, (CDA-AMC) 2025 Kanada https://www.cdac.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG08_31_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf	<u>Populacja:</u> pacjenci z zależną od transfuzji β -talasemią (TDT) w wieku 12 lat i starsi. <u>Typ analizy:</u> CUA (model Markova). <u>Perspektywa:</u> kanadyjski płatnik opieki zdrowotnej finansowany ze środków publicznych. <u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (79 lat). <u>Źródła danych klinicznych:</u> Exa-cel: Badanie CLIMB-111 (jednoramienne, badanie fazy 1/2/3 z pojedynczą dawką), luspatercept: BELIEVE (faza 3, RCT z podwójnie ślepą próbą) luspatercept + SOC vs SOC, SOC: zakłada się, że skuteczność jest równa wyjściowym danym z badania CLIMB-111. <u>Próg opłacalności:</u> 50 000 CAD/QALY.	Exa-cel vs luspatercept vs SOC (transfuzje, ICT (deferoksamina, deferazyroks i deferypron))	Analiza podstawowa Exa-cel vs SOC <u>Efekty zdrowotne</u> Inkrementalne QALY: 10,7. <u>Koszty całkowite</u> Inkrementalne koszty: 2 078 310 CAD ($\approx$ 5 823 840 PLN*) <u>ICUR:</u> 194 807 CAD/QALY ($\approx$ 545 888 PLN*/QALY) Exa-cel wymagałby obniżenia ceny o 55%, aby uznać go za opłacalny przy progu opłacalności wynoszącym 50 000 CAD za QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne, ponieważ większość inkrementalnych QALY uzyskano w okresie ekstrapolacji (tj., po 2 latach). Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, wówczas ICUR może być wyższy, a do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny.

* Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 31.01.2025 r., wynoszącym: 1,00 CAD = 2,8022 PLN; 021/A/NBP/2025.

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

Podsumowanie:

W analizie opublikowanej przez CDA-AMC (Kanada), inkrementalny efekt zdrowotny (Exa-cel vs SOC) oszacowano na 10,7 QALY, inkrementalne koszty na ok. 2,1 mln CAD (ok. 5,8 mln PLN), a ICUR na ok. 195 tys. CAD/QALY (ok. 546 tys. PLN/QALY). Według kanadyjskiej Agencji lek Casgevy wymagałby obniżenia ceny o 55%, aby uznać go za opłacalny przy progu wynoszącym 50 000 CAD/QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne. Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, wówczas ICUR może być wyższy, a do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny.

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Casgevy/eksagamglogenu autotemcelu we wskazaniu: w leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA), 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 – <https://www.cda-amc.ca/>
- 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 25.03.2024 r., a zaktualizowano w dniu 31.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Casgevy, CTX001 i *exagamglogene autotemcel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkowo. Ponadto odnaleziono informacje o 3 trwających ocenach i 1 odstąpieniu od oceny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Casgevy w leczeniu TDT

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11250	Beta-talasemia zależna od przetoczeń	W trakcie	Przewidywana data publikacji: nieokreślona
All Wales Medicine Strategy Group, (AWMSG) 2024 Walia https://awtmc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/exagamglogene-autotemcel-ctx001/	Leczenie zależnej od przetoczeń beta-talasemii (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, dla których nie jest dostępny dawca spokrewnionych hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC) z ludzkim antygenem leukocytarnym (HLA).	Odstąpiono od oceny	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie oceny NICE.

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Canada's Drug and Health Technology Agency, (CDA-AMC) 2025 Kanada https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0831_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf	Leczenie zależnej od transfuzji β -talasemii (TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.	Pozytywna warunkowo	Kanadyjska Agencja Leków (CDA-AMC) zaleca, aby lek Casgevy podlegał refundacji w leczeniu zależnej od transfuzji beta-talasemii (TDT), jeśli spełnione zostaną określone warunki. Casgevy powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest wykorzystywany przez hematologa z doświadczeniem w leczeniu TDT, jeśli nie jest to ponowne podanie (podanie jednorazowe) oraz pod warunkiem redukcji ceny leku Casgevy. Argumenty decyzji: - TDT jest rzadką chorobą genetyczną i wielu pacjentów z TDT, mimo że może radzić sobie z objawami przy zoptymalizowanej opiece, ma trudności wynikające z dożywnymi przetoczeniami krwinek czerwonych i związanymi z nimi skutkami ubocznymi. - Dowody z badania klinicznego wykazały, że większość pacjentów była niezależna od transfuzji przez 12 kolejnych miesięcy podczas obserwacji, a dotychczasowe wyniki długoterminowej obserwacji potwierdziły, że pacjenci pozostali niezależni od transfuzji. - Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych, przeprowadzonej przez CDA-AMC, Casgevy nie stanowi odpowiedniej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy obowiązującej publicznej cenie katalogowej. W związku z tym wymagana jest obniżka ceny. - Na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, że koszt stosowania Casgevy wyniesie około 64,6 mln CAD w ciągu najbliższych 3 lat. Jednakże rzeczywisty wpływ na budżet pozostaje niepewny, ze względu na konieczność zapewnienia dostępu do wyspecjalizowanych ośrodków oraz odpowiedniej infrastruktury do wdrożenia leczenia.
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_34906_95/fr/casgevy-exagamglogene-autotemcel-thalassemie-dependante-des-transfusions-tdt	Leczenie zależnej od transfuzji β -talasemii (TDT) u pacjentów w wieku od 12 do 35 lat kwalifikujących się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) i dla których HLA (ludzki dawca zgodny z antygenem leukocytów) nie jest dostępny.	Pozytywna	Rada Przejrzystości uznała, że: - Oceniane wskazanie, tj. leczenie zależnej od transfuzji β-talasemii (TDT) u pacjentów w wieku od 12 do 35 lat, którzy kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC) i dla których nie jest dostępny dawca zgodny w układzie HLA (ludzki antygen leukocytarny), jest poważną, rzadką i powodującą niepełnosprawność chorobą. Leczenie opiera się na transfuzjach przeprowadzanych przez całe życie. Główne powikłania choroby są związane z przeciążeniem żelazem po transfuzji, z długotrwałym uszkodzeniem serca i znaczną zachorowalnością z powodu wątrobowych i gruczołowych złogów żelaza. Powikłania kardiologiczne są obecnie główną przyczyną zgonów pacjentów z talasemią. β-talasemia znacznie pogarsza jakość życia pacjentów w wyniku niedokrwistości. - Dla przedmiotowego wskazania nie ma dostępnego odpowiedniego leczenia, ponieważ obecne podejście polega na terapii objawowej, obejmującej regularne przetaczanie krwi w połączeniu z terapią chelatującą żelazo, co w dłuższej perspektywie prowadzi do przeładowania żelazem oraz znacznej zachorowalności i śmiertelności. Leczenie nie może być odroczone, z uwagi na to że jest to poważna choroba rzadka, prowadząca do niepełnosprawności, a dostępne opcje terapeutyczne wydają się być niewystarczające. - Zakłada się, że ten produkt leczniczy jest innowacyjny w rozważanym wskazaniu, w odniesieniu do klinicznie istotnych komparatorów, ponieważ reprezentuje nowe podejście do leczenia zależnej od transfuzji beta-talasemii, które może przynieść istotną zmianę w skuteczności dla pacjentów. Lek ma odpowiedni plan rozwoju i wyniki kliniczne, które potwierdzają domniemanie korzyści klinicznej. Bezpieczeństwo jest zgodne z ryzykiem związanym z procedurą autologicznego przeszczepu HSC, a w szczególności z kondycjonowaniem mieloablacyjnym busulfanem w okresie okołoprzyszczepowym. Dostępne dane są nadal ograniczone, ze względu na niewielką liczbę pacjentów objętych badaniami oraz krótki okres obserwacji. Chociaż wstępne wyniki są obiecujące, konieczne będą dalsze dane w celu potwierdzenia skuteczności oraz udokumentowania profilu bezpieczeństwa w dłuższym okresie.

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland Holandia 2024 https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluit-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluit	Zależna od transfuzji β -talasemia u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiedni jest przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC), a spokrewniony dawca HSC dopasowany do ludzkiego antygenu leukocytowego (HLA) nie jest dostępny.	W trakcie	Lek na liście blokady na drogie leki. Oczekuje się, że eksagamglogen autotemcel wejdzie na rynek w styczniu 2024 r. w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD) i zależnej od transfuzji beta-talasemii (TDT). Oczekuje się, że do 75 pacjentów rocznie będzie kwalifikowało się do leczenia. Cena w Holandii nie jest znana. W USA cena wynosi do 1 840 000 EUR na pacjenta.
Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2025 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1166/	W leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zależną od transfuzji β -talasemią, u których nie jest dostępny spokrewniony dawca hematopoetycznych komórek macierzystych z identycznym ludzkim antygenem leukocytarnym (HLA).	W trakcie	Przewidywana data publikacji: lipiec 2025 r.

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

Podsumowanie:

Proces oceny leku Casgevy w leczeniu TDT nie został zakończony w: NICE (Wielka Brytania), Zorginstituut Nederland (Holandia) oraz G-BA (Niemcy).

W rekomendacji pozytywnej z Francji (HAS) zwraca się głównie uwagę na to, iż β -talasemia zależna od przetoczeń jest rzadką, poważną i wpływającą na obniżenie jakości życia chorobą, a leczenie nie może zostać odroczone, ze względu na brak odpowiedniej terapii. Ponadto w ocenie HAS lek Casgevy jest innowacyjny, ponieważ reprezentuje nowe podejście do leczenia TDT, a dotychczasowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania exa-celu potwierdzają potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów. Jednocześnie we francuskiej rekomendacji podkreślono fakt, iż dostępne dane są jednak nadal bardzo ograniczone, ze względu na niewielką liczbę pacjentów i ograniczony czas obserwacji. Dlatego też wymagane będą dodatkowe dane w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i udokumentowania profilu bezpieczeństwa.

CDA-AMC (Kanada) wydała rekomendację pozytywną warunkowo. Warunki refundacji ze środków publicznych obejmowały podawanie leku Casgevy przez hematologa doświadczonego w leczeniu TDT oraz redukcję ceny leku.

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

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

Oszacowany przez AOTMiT koszt leku Casgevy (na podanie, niezależnie od liczby wymaganych fiolek) wraz z kosztem leków wykorzystywanych do mobilizacji komórek i kondycjonowania mieloablacyjnego, na jednego pacjenta, wyniósł około:

- 6,4 mln PLN w wariancie minimalnym,
- 7,9 mln PLN w wariancie średnim,
- 9,5 mln PLN w wariancie maksymalnym.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W analizie opublikowanej przez CDA-AMC (Kanada), inkrementalny efekt zdrowotny (Exa-cel vs SOC) oszacowano na 10,7 QALY, inkrementalne koszty na ok. 2,1 mln CAD (ok. 5,8 mln PLN), a ICUR na ok. 195 tys. CAD/QALY (ok. 546 tys. PLN/QALY). Według kanadyjskiej Agencji lek Casgevy wymagałby obniżenia ceny o 55%, aby uznać go za opłacalny przy progu wynoszącym 50 000 CAD/QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne. Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, wówczas ICUR może być wyższy, a do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny.

Proces oceny leku Casgevy w leczeniu TDT nie został zakończony w: NICE (Wielka Brytania), Zorginstituut Nederland (Holandia) oraz G-BA (Niemcy). W rekomendacji pozytywnej z Francji (HAS) zwraca się głównie uwagę na to, iż β -talasemia zależna od przetoczeń jest rzadką, poważną i wpływającą na obniżenie jakości życia chorobą, a leczenie nie może zostać odroczone, ze względu na brak odpowiedniej terapii. Ponadto w ocenie HAS produkt Casgevy jest innowacyjny, ponieważ reprezentuje nowe podejście do leczenia TDT, a dotychczasowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania exa-celu potwierdzają potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów. Jednocześnie we francuskiej rekomendacji podkreślono fakt, iż dostępne dane są jednak nadal bardzo ograniczone, ze względu na niewielką liczbę pacjentów i ograniczony czas obserwacji. Dlatego też wymagane będą dodatkowe dane w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i udokumentowania profilu bezpieczeństwa. CDA-AMC (Kanada) wydała rekomendację pozytywną warunkowo. Warunki refundacji ze środków publicznych obejmowały podawanie leku Casgevy przez hematologa doświadczonego w leczeniu TDT oraz redukcję ceny leku.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Nieliczna populacja (<100);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 22,8 miesiąca);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Zgodnie z EPAR dane dostarczone przez wnioskodawcę są uważane za niewystarczające w odniesieniu do średnio- i długoterminowego bezpieczeństwa terapii. W związku z tym, Komitet ds. terapii zaawansowanych wskazał na konieczność dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wyników badań, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu.

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

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (40) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4 Niepewność założeń oceny ekonomicznej

- Badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Casgevy 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 leku Casgevy (jednorazowe podanie leku) oraz substancji wykorzystywanych do mobilizacji i kondycjonowania oszacowano na ok. 7,9 mln PLN.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie jednoramienne, nieliczna populacja, krótki okres obserwacji) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoeconomicznego.
- 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

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi, chorujący na β -talasemię zależną od przetoczeń (TDT), u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA).

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient reported outcomes*, PROs) w czasie przy użyciu skali jakości życia EuroQol (EQ-5D-5L) dla osób w wieku ≥ 18 lat, EQ-5D-Y dla osób w wieku < 18 lat.
- Zmiana wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) w czasie przy użyciu skali funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej-przeszczepu szpiku kostnego (FACT-BMT) dla osób w wieku ≥ 18 lat.
- Odsetek pacjentów osiągających T112, tj. utrzymanie średniej ważonej Hb (hemoglobiny) ≥ 9 g/dL bez transfuzji krwinek czerwonych przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy, w dowolnym momencie po infuzji exa-cel.
- Czas bez transfuzji u pacjentów, którzy osiągnęli T112.
- Stężenie hemoglobiny płodowej (przed transfuzją) w czasie.
- Całkowite stężenie hemoglobiny (przed transfuzją) w czasie.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Minimalna zalecana, pojedyncza dawka produktu Casgevy wynosi 3×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała.

- Odsetek pacjentów osiągających T112 [%]: 90.
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.
- Mediana czasu bez transfuzji u pacjentów, którzy osiągnęli T112 [miesiące]: 20.
- Stężenie hemoglobiny płodowej HbF [średnia]: 7,5 g/dL w 3. miesiącu i 10,5 g/dL od 6. miesiąca.
- Stężenie hemoglobiny Hb [średnia]: 11 g/dL w 3. miesiącu i 12 g/dL od 6. miesiąca.

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Locatelli 2023	Locatelli F. et al. <i>Improvements in Health-Related Quality of Life after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia</i> , 2023, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4997.
Locatelli 2024	Locatelli F. et. al. <i>Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β-Thalassemia</i> N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1663-1676. doi: 10.1056/NEJMoa2309673. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38657265.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2024	All Wales Medicine Strategy Group https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/exagamglogene-autotemcel-ctx001/ [dostęp: 31.01.2025]
CDA-AMC 2025	Canadian Journal of Health Technologies, <i>Reimbursement Recommendation Exagamglogene Autotemcel (Casgevy): For the treatment of patients 12 years of age and older with transfusion-dependent beta-thalassemia</i> , January 2025 Volume 5 Issue 1, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0831_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf [dostęp: 03.02.2025].
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschluss https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1166/ [dostęp: 31.01.2025]
HAS 2024	Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/p_3490695/fr/casgevy-exagamglogene-autotemcel-thalassemie-dependante-des-transfusions-tdt [dostęp: 31.01.2025]
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11250 [dostęp: 31.01.2025]
TIF 2021	Thalassaemia International Federation 2021, https://thalassaemia.org.cy/news/thalia-2018-2021-europe-is-seeing-a-surge-in-thalassaemia-project-results-show/ [dostęp: 27.03.2024]
TIF 2025	Thalassaemia International Federation, <i>GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF TRANSFUSION-DEPENDENT β-THALASSAEMIA (TDT)</i> , 5 th Edition, Nicosia 2025. https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-5th-edition-2025/ [dostęp: 29.01.2025]
UKTS 2023	United Kingdom Thalassaemia Society, <i>Standards for the Clinical Care of Children and Adults Living with Thalassaemia in the UK</i> , 4 th Edition, United Kingdom, 2023. https://ukts.org/3d-flip-book/standards-for-the-clinical-care-of-children-and-adults-living-with-thalassaemia-in-the-uk-4th-edition-2023/ [dostęp: 29.01.2025]
Zorginstituut Nederland 2024	Zorginstituut Nederland https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 31.01.2025]
Pozostałe publikacje	
Chamberlain 2021	Chamberlain C. et al., <i>Global Thalassaemia Epidemiology: A Systematic Literature Review</i> , European Hematology Association (EHA) Annual Congress, June 9–17, 2021.
ChPL Casgevy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Casgevy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf
EPAR Casgevy	Public Assessment Report Casgevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 03.02.2025].
FDA (FAERS) 2025	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 03.02.2025].
ICD-10	https://remedium.md/icd10/nowotwory-in-situ/talasemia [dostęp: 02.04.2024]
ICD-11	https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2063292324 [dostęp: 02.04.2024]
Interna Szczeklika	Gajewski P. (red.) <i>Interna Szczeklika</i> , Kraków, 2018, s. 1735.
Jaing 2017	Jaing T.H., <i>Is the Benefit-Risk Ratio for Patients with Transfusion-Dependent Thalassaemia Treated by Unrelated Cord Blood Transplantation Favorable?</i> , Int J Mol Sci. 2017 Nov 20;18(11):2472. doi: 10.3390/ijms18112472.
NBP 2025	Narodowy Bank Polski, Kursy średnie walut obcych – tabela A, Tabela nr 021/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-31 https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/ [dostęp: 31.01.2025].
NCT03655678	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=3 [dostęp: 26.03.2024]
NCT04208529	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=2 [dostęp: 26.03.2024]
NCT05356195	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=1 [dostęp: 26.03.2024]
NCT05477563	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=4 [dostęp: 26.03.2024]
Obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 03.02.2025].

ORP nr 35/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf [dostęp: 03.02.2025].
ORPHA	Orphanet https://www.orpha.net/en/disease [dostęp: 02.04.2024]
Turowski 2013	Turowski P. i in., <i>Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka</i> , Hematologia 2013, tom 4, nr 3, 239-256, Via Medica, ISSN 2081-0768.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 03.02.2025].
WHO VigiAccess	Baza danych dot. działań niepożądanych leków – WHO https://vigiaccess.org/ [dostęp: 03.02.2025].
Wykaz TLI 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2021 r.</i> , Warszawa 2021 r.
Zarządzenie NFZ 37/2024/DSOZ	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ [dostęp: 03.02.2025].

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 Fragmenty EPAR

Disease or condition

β -thalassemia is an inherited autosomal recessive disorder caused by genetic mutations that reduce or eliminate the expression of β -globin, which results in an α - to non- α -globin chain imbalance and decrease in adult haemoglobin (HbA) tetramers in red blood cells (RBCs). Unpaired α -globin chains precipitate inside RBCs, leading to the destruction of erythroid precursors in the bone marrow, known as ineffective erythropoiesis, and destruction of RBCs in circulation, known as haemolysis. Transfusion-dependent β -thalassemia (TDT), a rare disease, is the most severe form of β -thalassemia, which is characterized by severe anaemia requiring regular lifetime transfusions of RBCs, which lead to a number of serious complications, including multi-organ damage.

Epidemiology

β -thalassemia is one of the most common autosomal recessive disorders worldwide with high prevalence in populations in the Mediterranean (5% to 15%), Middle-East and West Asia (2% to 5%), South-East Asia (up to 10%), and South Asia (up to 18%) (Colah et al., 2010). Due to population migration, β -thalassemia is also found in Northern Europe, North and South America, Caribbean, and Australia. Currently, the worldwide living population of β -thalassemia major patients is estimated to be 200,000 that are registered and receiving treatment.

Aetiology and pathogenesis

β -thalassemia is caused by a spectrum of mutations that result in reduced or absent production of adult haemoglobin (HbA). Different forms of Hb are produced during different stages of development. Foetal haemoglobin (HbF) is the predominant Hb prior to birth and extending into the newborn period. HbF is a tetrameric globin protein containing 2 γ -globin and 2 α -globin chains ($\alpha_2\gamma_2$). After the newborn period, the main form of Hb is HbA, a heterotetramer comprised of 2 β -globin and 2 α -globin chains ($\alpha_2\beta_2$). HbA normally accounts for >95% of the total Hb in the blood of adults. The degree of impaired HbA production, resulting from the extent of incomplete (β^+) or absent (β^0) β -globin expression, determines the severity of β -thalassemia.

Clinical presentation, diagnosis

Reduction in β -globin production results in an accumulation of excess, uncomplexed α -globin in erythroblasts. The clinical implications of this α -globin/ β -globin imbalance are (Thein, 2005) haemolysis leading to a lack of sufficient erythrocytes and Hb to effectively transport oxygen throughout the body. Oxidative damage of the cell membrane, thereby resulting in apoptosis of erythrocyte precursors and therefore ineffective erythropoiesis. Ineffective erythropoiesis which leads to morbidities such as splenomegaly, bone marrow expansion, concomitant bone deformities, and iron overload

Management

The recommended treatment for TDT is lifelong regular blood transfusions, usually administered every two to five weeks, to maintain the pre-transfusion haemoglobin level 9.5-10.5 g/dl. A higher target pre-transfusion haemoglobin level of 11.0-12.0 g/dL may be appropriate for patients with heart disease, clinically significant extramedullary haematopoiesis or other medical conditions, and for those patients who do not achieve adequate suppression of bone marrow activity at the lower haemoglobin level (2021 Guidelines for the management of TDT, TFI).

Though chronic blood transfusion regimens are effective at preventing the hallmark symptoms and physical manifestations of disease, they introduce a large iron overload that may lead to mortality through iron associated heart and liver toxicity. Despite the improvements with current therapies, there is poor quality of life and overall survival until the age of 30 years is only 55%. Currently, the only curative treatment options for TDT are allogeneic haematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) and a lentiviral gene therapy (betibeglogene autotemcel; Zynteglo), whose EU marketing authorization had been withdrawn upon request of the marketing authorization holder. There are significant risks associated with allo-HSCT such as serious infections, graft failure and graft-versus-host disease (GvHD), some of which can be fatal. As such, transplants are infrequently performed and are offered primarily to subjects who have available human leukocyte antigen (HLA)-matched sibling donors, who are young (<16 years of age), and who do not have significant iron overload. Because of the need of an HLA-matched sibling donor, allo HSCT is available to only <25% of eligible patients with remainder of the patients requiring lifelong transfusions and chelation. Transplants using alternative donor sources such as unrelated cord blood and haploidentical donors remain experimental due to higher risk of engraftment failure and GvHD (Mathews et al.,

2014). The absence of suitable donors, the significant risks associated with transplantation, and the requirement for post-transplant immunosuppression therapy to prevent GvHD indicate an unmet medical need for novel therapies with transformative potential for subjects with TDT. Gene-based therapies are promising approaches that have the potential to provide a functional cure in patients with severe β -thalassaemia.

11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczeniu β -talasemii zależnej od przetoczeń (ang. *transfusion-dependent β -thalassaemia, TDT*)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
TIF 2025, https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-5th-edition-2025/	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Blood transfusion <u>Criteria for initiating transfusion therapy</u> <u>For deciding whom to transfuse, the following should be included in the investigations:</u> - Confirmed diagnosis of thalassaemia. - Laboratory criteria: - Haemoglobin level (Hb) <70 g/dL on 2 occasions, > 2 weeks apart in asymptomatic patients with a $\beta^0\beta^0$ or $\beta^0\beta^+$ any other genotype known to cause TDT (excluding all other contributory causes such as infections), AND/OR - Clinical criteria irrespective of haemoglobin level: - Significant symptoms of anaemia - Poor growth / failure to thrive - Complications from excessive intramedullary haematopoiesis such as pathological fractures and facial changes - Clinically significant extramedullary haematopoiesis. <u>Key points and recommendations</u> - Confirm the diagnosis of thalassaemia, perform appropriate clinical and laboratory assessment, and obtain informed consent prior to initiation of transfusion (Grade C, Class IIa). - The decision to initiate a long-term regular transfusion regimen should not only be driven by patient genotype or haemoglobin level and should not be driven by a transient drop in haemoglobin due to an intercurrent infection. It should consider the current clinical phenotype of the patient and anticipated short- and longer-term outcomes, and should be taken in discussion with the patient or parents (Grade C, Class IIa). - Transfuse every 2-5 weeks, targeting a pretransfusion haemoglobin of 9.5-10.5 g/dL (Grade C, Class I). - A higher target pretransfusion haemoglobin level of 10-11 g/dL (or as high as practicable) may be appropriate for patients with heart disease including pulmonary hypertension, clinically significant extramedullary haematopoiesis, or other medical conditions, and for those patients who do not achieve adequate suppression of bone marrow activity at the lower haemoglobin level (Grade C, Class I). - Maintaining pretransfusion haemoglobin at 10 g/dL is important in reducing both maternal cardiovascular stress and improving foetal outcomes in pregnant women (Grade C, Class I). - Keep the post-transfusion haemoglobin below 13-15 g/dL (Grade C, Class IIa). - Haemovigilance and adverse events reporting are key to the safety of blood transfusion. Keep a record of red cell antibodies, transfusion reactions, and annual transfusion requirements for each patient (Grade C, Class I). Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassaemia <u>Key points and recommendations</u> - Haematopoietic cell transplantation (HCT) should be offered to transfusion-dependent β-thalassaemia (TDT) patients and their parents at an early age, before complications due to iron overload develop, if an HLA identical donor is available (Grade B, Class I). - Either bone marrow or cord blood from an HLA-identical sibling can be used (Grade B, Class I). - A matched unrelated donor can be used, provided that high compatibility criteria for both HLA class I and II loci are met (Grade B, Class I). - Haploidentical HCT shows promising results but should be considered only in experienced HCT centres in the context of well-designed clinical trials (Grade B, Class IIb). - Myeloablative conditioning regimens should always be used for standard transplantation (Grade B, Class I). - Special attention is required for adult patients (Grade B, Class I). - Post-transplant care should include all transplant and thalassaemia-related complications (Grade B, Class I). - Only thalassaemia-expert transplant centres should perform HCT, always in strict connection with thalassaemia reference centres (Grade C, Class I). - In TDT patients, HCT is cost-effective when compared to life-long supportive therapy (Grade B, Class I).. Gene manipulation <u>Key points and recommendations</u>

- The outcomes achieved with gene therapy approaches in experimental studies, along with the initial regulatory approval of these treatments, are beginning to reshape the landscape of potentially curative options for transfusion-dependent β -thalassaemia (TDT), redefining particularly the role of allogeneic transplantation.
- **For patients aged 14 years and older or for those who do not have an HLA-identical family donor, gene therapy instead constitutes an optimal therapeutic option (Grade C, Class IIa):**
 - Findings from the betibeglogene autotemcel (beti-cel) and exagamaglogene autotemcel (exa-cel) registrational studies did not reveal any specific clinical characteristics associated with an improved safety and efficacy profile.
 - Results were comparable between adolescent and adult subjects, with no observed differences in outcomes based on iron overload status, genotype, transfusion burden, or other factors.
 - Consequently, there are no absolute indicators, within the studied population, to determine which patients should be prioritised for treatment with either one of the two products.
 - In addition, the unique challenges posed by autologous gene therapy approaches require new frameworks that cannot be directly extrapolated from the experiences and knowledge gained through allogeneic transplantation.
- Beti-cel is currently available only in the USA, where it is FDA-approved for paediatric and adult subjects with TDT, irrespective of patient's age and genotype. Exa-cel has been recently approved by regulatory agencies in Europe (EMA), North America (FDA), United Kingdom, Bahrain and Saudi Arabia for TDT patients aged 12 years and above, without an upper age limit. Despite the absence of age limitations, during the decision-making process, it is advisable to conduct an initial selection based on the primary inclusion/exclusion criteria used in the Northstar and CLIMB THAL-111 studies, which supported the submission for regulatory approvals. At least in the initial phases, it is recommended not to consider the treatment of patients who do not meet the eligibility characteristics defined by the registrational studies (Grade C, Class IIb):

Novel Disease-Modifying Agents

Key points and recommendations

- Luspatercept is recommended in transfusion-dependent β -thalassaemia (TDT) adults (≥ 18 years) to achieve transfusion burden reduction (Grade B, Class I).
- The following patient subgroups may be prioritised for luspatercept treatment (Grade C, Class IIb):
 - Patients receiving moderate transfusion regimens (≤ 4 packed red blood cell units/month).
 - Patients with non- β^0/β^0 genotype.
 - Splenectomised patients.
 - Patients unable to sustain transfusion regimen for target haemoglobin level.
 - Patients with progressive iron overload (nonadherence, poor tolerance/response to iron chelation therapy).
- Luspatercept treatment dosing should follow local prescribing information; otherwise, the below guidance should be followed (Grade B, Class I):
 - Starting dose of 1 mg/kg subcutaneously every 3 weeks.
 - Dose increase to 1.25 mg/kg if patient has no reduction in transfusion burden after at least 2 consecutive doses (6 weeks) of 1 mg/kg.
 - Per US Food and Drug Administration (FDA) product label. In the European Medicine Agency (EMA) label $<33\%$ transfusion burden reduction is required
 - Treatment discontinuation if patient has no reduction in transfusion burden after 3 consecutive doses (9 weeks) of 1.25 mg/kg (minimum overall treatment duration of at least 15 weeks).
 - Treatment interruption if pre-dose haemoglobin is $\geq 11,5$ g/dL in the absence of transfusions. Treatment can be restarted when haemoglobin is ≤ 11 g/dL.
 - Dose increase in haemoglobin is >2 g/dL within 3 weeks and in the absence of transfusions (decrease 1.25 mg to 1.0 mg, 1 mg to 0.8 mg, 0.8 mg to 0.6 mg, interrupt if 0.6 mg).
 - Luspatercept 0.6 mg/kg dose is approved for TDT patients by the US FDA label only; the EMA label states that the lowest dose should be 0.8 mg/kg.
- Luspatercept treatment adverse event monitoring and management should follow local prescribing information; otherwise, the below guidance should be followed (Grade B, Class I):
 - Mild adverse events are generally manageable with over-the-counter analgesics / medications.
 - For patients who experience persistent high-grade adverse events:
 - Treatment may be interrupted until the adverse event resolves.
 - Dosage may be modified.
 - Treatment may be discontinued.
 - Individual patient assessment and close monitoring are essential.
 - Treatment should be discontinued for grade 3 or 4 hypersensitivity reactions.
 - Thromboembolic events: considering the higher number of thromboembolic events observed in luspatercept-treated vs placebo patients in the BELIEVE trial, patients should be monitored for signs and symptoms of thromboembolic events and treatment instituted promptly. Thromboembolic risk assessment and prophylaxis in high-risk patients are advised in patients with β -thalassaemia (especially splenectomised adults) irrespective of luspatercept therapy.
 - Hypertension: patients treated with luspatercept had an average increase in systolic and diastolic blood pressure of 5 mmHg from baseline:
 - Treatment must be started only if the blood pressure is adequately controlled.
 - Blood pressure should be monitored before each luspatercept administration.

	- Luspatercept dose may require adjustment or may be delayed, and patients should be treated for hypertension. - o Extramedullary haematopoiesis (EMH): cases of EMH were documented during luspatercept therapy across β-thalassaemia trials. Patients should be monitored at initiation and during treatment with luspatercept for signs and symptoms of EMH masses (paraspinal localisation being the most concerning), especially in non-transfusion-dependent or sub-optimally treated transfusion-dependent patients who are naturally at higher risk of EMH. • Application of transfusion reduction during luspatercept treatment (i.e., reduction of the number of transfused units vs increasing the transfusion visit interval) and any alternate definitions of transfusion reduction response (e.g., $\geq 20\%$) should follow the physician's discretion (Grade C, Class IIb). • Patients receiving luspatercept should continue to be monitored and managed for iron overload, with necessary adjustments based on changes in the rate of iron intake (Grade C, Class IIb). • The off-label clinical use and repurposing of drugs with a disease-modifying effect based on available literature in TDT should follow institutional policies and ethical standards (Grade C, Class IIb). Class of Recommendation I: There is evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective II: There is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/ efficacy of the given treatment or procedure IIa: The weight of evidence is in favour of usefulness/efficacy and therefore should be considered IIb: The usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion and therefore may be considered III: There is evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful Level of Evidence A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. B: Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies. C: Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.
UKTS, 2023, Wielka Brytania, https://ukts.org/3d-flip-book/standards-for-the-clinical-care-of-children-and-adults-living-with-thalassaemia-in-the-uk-4th-edition-2023/	<u>Red Blood Cell Transfusion</u> <u>Recommendations</u> • People with transfusion dependent thalassaemia (TDT) should be transfused every 3 to 4 weeks, to maintain the pretransfusion haemoglobin level 95-105 g/l. The pretransfusion haemoglobin level may be increased in those in whom it is deemed insufficient or in those who are symptomatic e.g., presence of significant extramedullary haematopoiesis. <u>Disease-Modifying Therapies</u> <u>Standards</u> • The families of all children with thalassaemia should have the opportunity to discuss the option of HSCT with the team at a transplant centre with experience in undertaking the procedure for this indication, whether or not there is currently a matched donor. • Adults with thalassaemia should have the opportunity to discuss the option of HSCT with the team at a transplant centre with experience in undertaking the procedure for this indication, whether or not there is currently a matched sibling donor. <u>Recommendations</u> • Adults with thalassaemia who have a matched sibling donor, and fulfil the eligibility criteria, should be referred to a transplant centre for discussion about SCT <u>Cellular Therapies (Gene Therapies)</u> <u>Standards</u> • Once gene therapies become available for the treatment of patients with TDT in the UK, all eligible patients (or their parents/carers) will have the opportunity to discuss this treatment option. This will include a full discussion of risks and benefits associated with the procedure. Beti-cel received US Food and Drug Administration (FDA) approval in August 2022, where it is now available under the brand name Zynteglo® for the treatment of beta TDT in the United States of America (USA). However, related to the high financial cost of their product, Bluebird Bio have reported that they were unable to reach funding agreements with any European governments and are not currently pursuing the availability of their product within European markets, including the UK. The current leader in the field is Exagamglogene autotemcel (Exa-cel, also termed CTX001), developed by Vertex and CRISPR Therapeutics. In the UK, Exa-cel has been conditionally approved by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency for patients over the age of 12 years with beta TDT. This product is currently undergoing an assessment process by NICE to determine whether or not Exa-cel will be funded for patients with TDT, with a decision expected in 2024. <u>Recommendations</u> • The option of potentially curative therapy should be discussed with patients when/if they become available; with counselling about benefits and risks, including the need for long-term follow-up. Levels of evidence For these guidelines we have adopted two grades of practical interventions: Requirements: things that providers must do to ensure safe and adequate care, where omission could lead to poor clinical outcomes. Recommendations: things that would be beneficial and that providers should try to do, but that would be unlikely to have an important impact on clinical outcomes.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 19. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących exagamglogenu autotemcelu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd*	Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Participants With Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) NCT05356195	III	Rekrutuje	03.05.2022	05.2026	05.2026	15	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=1	-
Bd*	A Long-term Follow-up Study in Participants Who Received CTX001 NCT04208529	III	Rejestracja przez zaproszenie	20.01.2021	09.2039	09.2039	160	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=2	-
Bd*	A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia NCT03655678	II/III	Aktywny, nie rekrutuje	14.09.2018	08.2024	08.2024	45	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=3	01.03.2021 ^a 05.12.2020 ^b
Bd*	Evaluation of Efficacy and Safety of a Single Dose of CTX001 in Participants With Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Severe Sickle Cell Disease NCT05477563	III	Rekrutuje	02.08.2022	02.2025	02.2025	18	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563?cond=B-Thalassemia&intr=CTX001&rank=4	

*Bd – brak danych

^a Brusson M, Miccio A. Genome editing approaches to beta-hemoglobinopathies. Prog Mol Biol Transl Sci. 2021;182:153-183. doi: 10.1016/bs.pmbts.2021.01.025. Epub 2021 Mar 1.

^b Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, Foell J, de la Fuente J, Grupp S, Handgretinger R, Ho TW, Kattamis A, Kernysky A, Lekstrom-Himes J, Li AM, Locatelli F, Mapara MY, de Montalembert M, Rondelli D, Sharma A, Sheth S, Soni S, Steinberg MH, Wall D, Yen A, Corbacioglu S. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia. N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMoa2031054. Epub 2020 Dec 5.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 15.03.2024]

11.4 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Casgevy w leczeniu TDT w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania 29.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exagamglogen autotemcel OR exa-cel OR CTX001 OR Casgevy	67
#2	transfusion-dependent β -thalassemia OR TDT OR Thalassemia, beta Type OR beta Thalassemi*	25 852
#3	Children OR Child* OR Adolescent* OR Youth* OR Young OR pediatric patient* OR adult*	9 809 782
#4	#1 AND #2 AND #3	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Casgevy w leczeniu TDT w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exagamglogen autotemcel OR exa-cel OR CTX001 OR Casgevy	0
#2	transfusion-dependent β -thalassemia OR TDT OR Thalassemia, beta Type OR beta Thalassemi*	1 173
#3	Children OR Child* OR Adolescent* OR Youth* OR Young OR pediatric patient* OR adult*	1 120 407
#4	#1 AND #2 AND #3	0

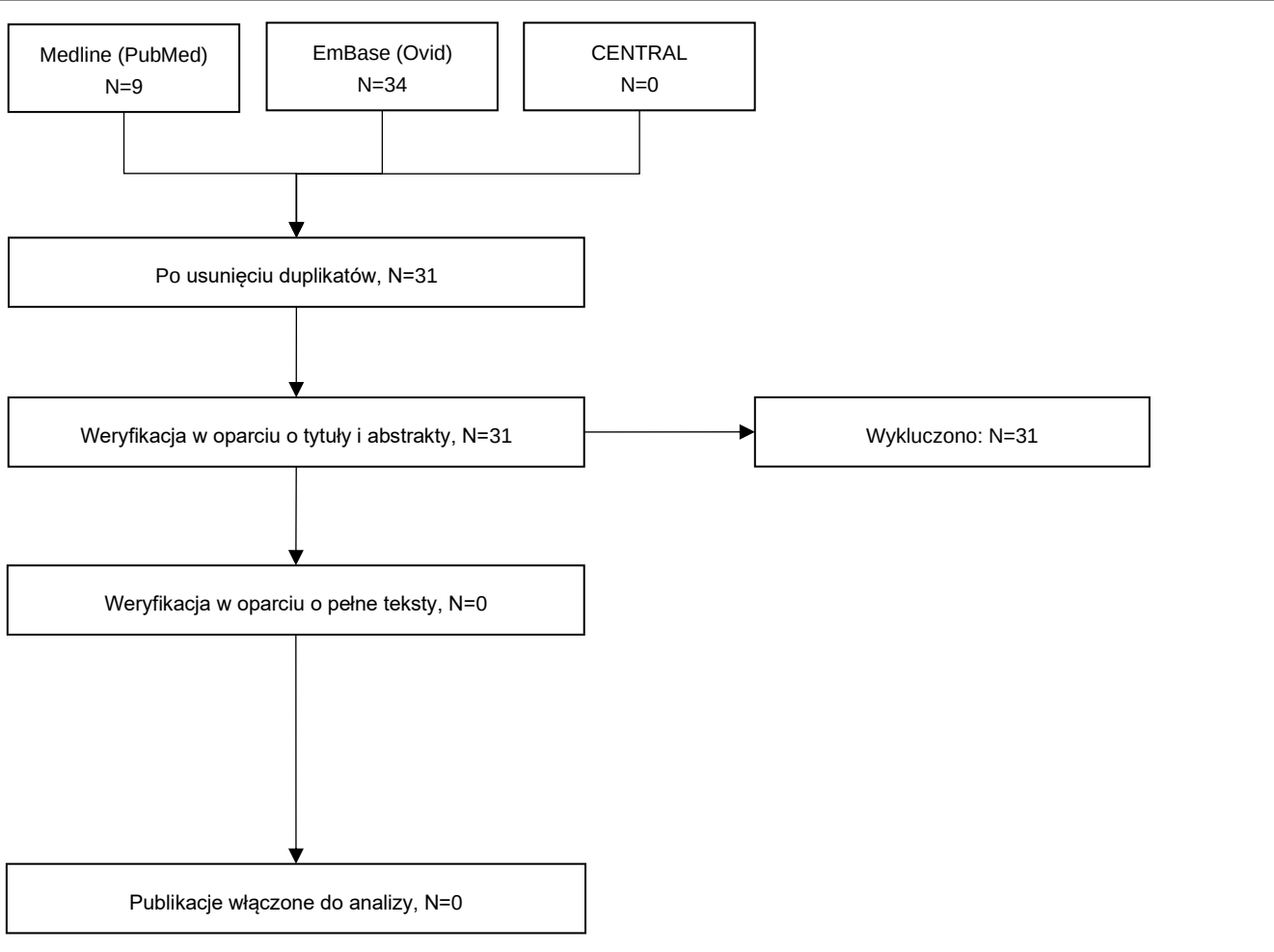
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Casgevy w leczeniu TDT w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(exagamglogen autotemcel or exa-cel or CTX001 OR Casgevy).af.	100
#2	(transfusion-dependent β -thalassemia OR TDT OR Thalassemia, beta Type OR beta Thalassemi*).af.	10 827
#4	1 and 2 and 3	34

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

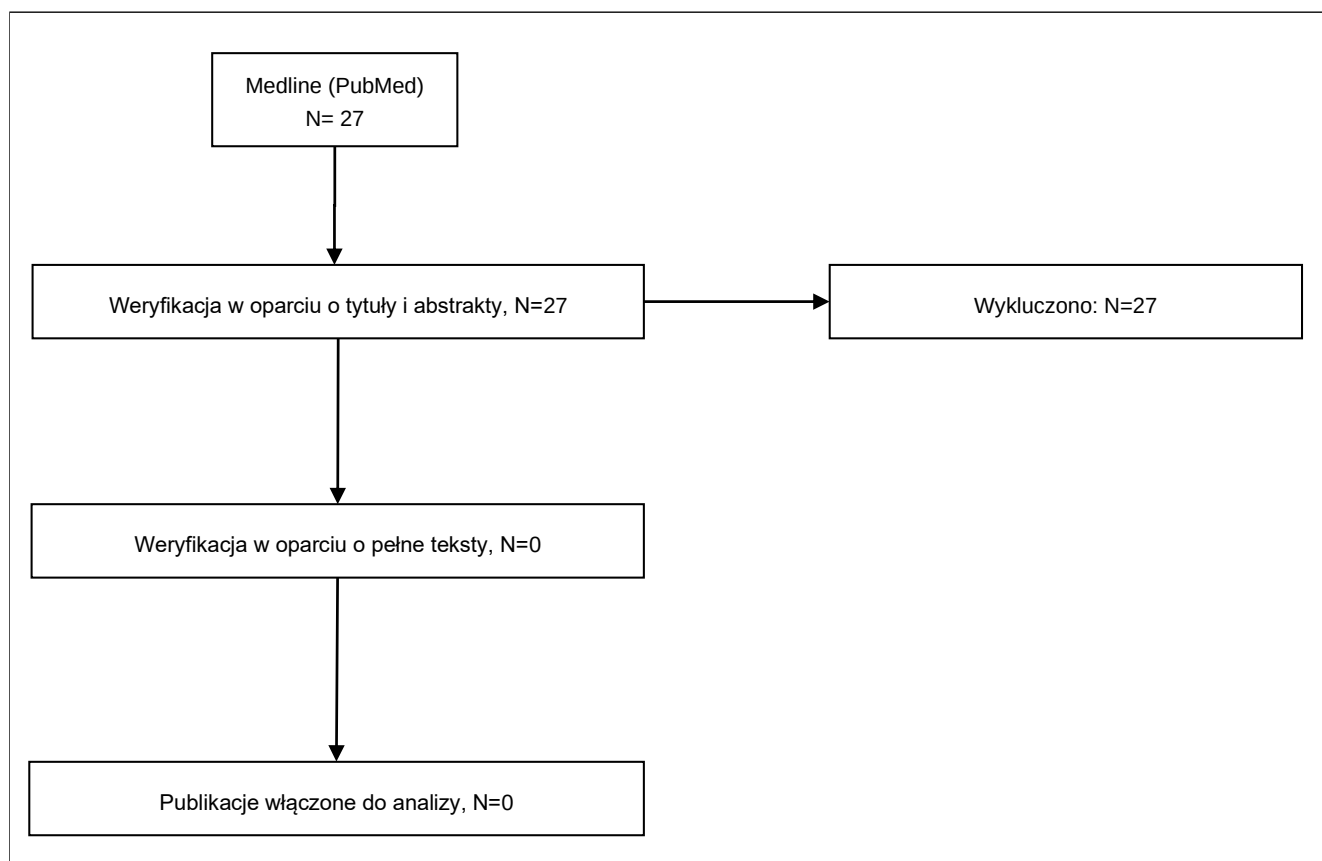
11.6 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exagamglogen autotemcel OR exa-cel OR CTX001 OR Casgevy	67
#2	Cost* OR Economic* OR Pharmacoeconomic* OR CMA OR CUA OR CEA	1 877 571
#3	#1 AND #2	27

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7 Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.