



**Casgevy (eksagamglogen autotemcel)**  
**we wskazaniu:**  
**w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości**  
**sierpowatokrwińkowej (ang. *sickle cell disease*, SCD)**  
**u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których**  
**występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne**  
**(ang. *vasoocclusive crisis*, VOC) i 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 wysokim poziomie innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.9

Data ukończenia: 12.02.2025 r.

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>PODSUMOWANIE</b> .....	<b>6</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>7</b>
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.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	10
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>12</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka .....	14
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	15
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>17</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	17
3.1.1 Problem zdrowotny – Informacje ogólne .....	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	18
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	19
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	20
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	20
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	20
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	21
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>22</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	22
4.1.1. Opis metodyki .....	22
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	23
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	23
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>24</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	24
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	24
5.3 Opis badań .....	25
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	27
5.5 Ocena jakości badań.....	32

5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE .....	32
5.4.2. Opis komparatora.....	32
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	32
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania .....	33
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	33
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	34
5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	34
<b>6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>35</b>
6.1 Ocena skuteczności klinicznej .....	35
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	38
6.3 Podsumowanie siły interwencji .....	43
<b>7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>45</b>
7.1 Dane wejściowe do modelu .....	45
7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	45
7.2.1. Założenia .....	45
7.2.2. Dane wejściowe .....	45
7.2.3. Wyniki .....	46
7.3 Model farmakoekonomiczny .....	47
7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	47
7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	49
7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	52
<b>8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>53</b>
8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	53
8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	53
8.3 Niepewność dodatkowych danych .....	53
8.4 Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	53
8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	53
8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	53
<b>9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>54</b>
9.1 Populacja docelowa .....	54
9.2 Wskaźniki oceny efektywności.....	54
9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	54
<b>10 PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>55</b>
<b>11 ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>57</b>
11.1 Fragmenty EPAR .....	57
11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	58
11.3 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	60
11.4 Strategie wyszukiwania publikacji .....	61
11.5 Diagram selekcji publikacji .....	62

---

11.6	Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	62
11.7	Diagram selekcji analiz HTA .....	63

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>ACS</b>	ostry zespół piersiowy (ang. <i>acute chest syndrome</i> )
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AHS</b>	ang. <i>American Society of Haematology</i>
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</i>
<b>BHS</b>	ang. <i>British Society for Haematology</i>
<b>CAT</b>	Komitet ds. terapii zaawansowanych (ang. <i>Committee for Advanced Therapies</i> )
<b>CDA-AMC</b>	ang. <i>Canada's Drug Agency</i> ; fr. <i>L'Agence des médicaments du Canada</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DLCO</b>	zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>diffusing capacity for carbon monoxide</i> )
<b>DMSO</b>	dimetylosulfotlenek
<b>EAC</b>	Komitet ds. Oceny Punktu Końcowego (ang. <i>Endpoint Adjudication Committee</i> )
<b>eGFR</b>	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
<b>EQ-5D-5L</b>	kwestionariusz <i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i>
<b>ERN</b>	ang. <i>EuroBloodNet</i>
<b>Exa-cel</b>	eksagamglogen autotemcel
<b>FAERS</b>	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
<b>FAS</b>	podzbiór grupy do pełnej analizy (ang. <i>full analysis set</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GATA-1</b>	czynnik transkrypcyjny
<b>G-BA</b>	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschusse</i>
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> )
<b>Hb</b>	hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i> )
<b>HbF</b>	hemoglobina płodowa, hemoglobina F (ang. <i>fetal haemoglobin</i> )
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>HIV-1</b>	ludzki wirusa niedoboru odporności-1 (ang. <i>human immunodeficiency virus-1</i> )
<b>HIV-2</b>	ludzki wirusa niedoboru odporności-2 (ang. <i>human immunodeficiency virus-2</i> )
<b>HLA</b>	ludzki antygen leukocytarny (ang. <i>human leukocyte antigen</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HSC</b>	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell</i> )
<b>HSCT</b>	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>KKcz</b>	koncentrat krwinek czerwonych
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>MCID</b>	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i> )

<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>PES</b>	pierwszorzędowa analiza skuteczności (ang. <i>primary efficacy set</i> )
<b>PROs</b>	wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>PSURs</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
<b>PT</b>	czas protrombinowy
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
<b>RBC</b>	czerwone krwinki (ang. <i>red blood cells</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
<b>RNA</b>	kwas rybonukleinowy
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SCD</b>	niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. <i>sickle cell disease</i> )
<b>TCD</b>	przezczaszkowe badanie dopplerowskie (ang. <i>transcranial doppler</i> )
<b>TDT</b>	$\beta$ -talasemia zależna od przetoczeń (ang. <i>transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassemia</i> )
<b>TLI</b>	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
<b>TRM</b>	śmiertelność związana z przeszczepieniem (ang. <i>transplant-related mortality</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VOC</b>	przełom naczyniowo-okluzyjny (ang. <i>vasoocclusive crisis</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

---

## PODSUMOWANIE

### 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- W przypadku pacjentów z SCD ze wskazaniem do HSCT, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy, dopasowanego pod względem HLA, ASH zaleca zastosowanie transplantacji od alternatywnych dawców w kontekście badań klinicznych (niska pewność dowodów). Wg zaleceń NIH u dorosłych i dzieci z SCD i VOC należy szybko rozpocząć leczenie opioidami podawanymi pozajelitowo (w uśmierzeniu bólu). Dodatkowo wykorzystuje się doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jako środki uzupełniające leczenie przeciwbólowe.
- W Polsce, we wskazaniu: w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, refundacji podlega hydroksymocznik (w ramach chemioterapii).

### 2. Siła interwencji

- Skuteczność:
  - Zaobserwowano klinicznie istotną poprawę we wszystkich ocenianych miarach wyników zgłaszanych przez dorosłych pacjentów, chorujących na SCD (ze wstępnych danych dot. QoL).
  - 96,6% (95% CI: 82,2; 99,9) populacji PES nie doświadczyło żadnych ciężkich VOC przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy po infuzji exa-celu.
  - Wszyscy pacjenci populacji PES (n=29; 100%; 95% CI: 88,1, 100,0) byli wolni od hospitalizacji z powodu ciężkich VOC przez co najmniej 12 miesięcy po infuzji exa-celu.
  - U wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES HbF utrzymywała się na poziomie  $\geq 20\%$  Hb przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy.
- Bezpieczeństwo:
  - 30,2% doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które zostało uznane za prawdopodobnie związane lub związane z ocenianym lekiem (data odcięcia danych: 16.04.2023 r.).
  - Jeden pacjent doświadczył SAE – norowirusowego zapalenia żołądka i jelit. Zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z żadnym z leków (data odcięcia danych: 16.04.2023 r.).
  - U żadnego chorego po 24. miesiącu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z powikłaniami SCD, powstawaniem złośliwych zmian nowotworowych z nowymi lub pogarszającymi się zaburzeniami hematologicznymi.

### 3. Jakość dowodów naukowych

- Jakość głównego badania rejestracyjnego CTX001-121 oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych i oceniono je na 6/8 punktów.
- Głównymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania są: badanie jednoramienne, mała liczebność próby, istotna utrata pacjentów w trakcie badania oraz krótki horyzont czasowy obserwacji.

### 4. Wielkość populacji docelowej

- Szacowana populacja w pierwszym roku: 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania 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). Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest zastosowanie w leczeniu  $\beta$ -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).

Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC *ex vivo* CD34<sup>+</sup> 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  $\gamma$ -globiny oraz wytwarzania hemoglobiny płodowej (HbF) w komórkach linii erytroidalnej, co stanowi odpowiedź na przyczynę leżącą u podstaw choroby — brak globiny w przypadku  $\beta$ -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) oraz nieprawidłową globinę w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD).

Mechanizm działania eksagamglogenu autotemcelu jest odmienny od działania innych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu. Jego działanie polega na wykorzystaniu technologii CRISPR/Cas9 jako autologicznej terapii hematopoetycznej z użyciem komórek macierzystych.

U pacjentów konieczne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek HSPC CD34<sup>+</sup>, po której wykonywana jest afereza w celu wyizolowania komórek CD34<sup>+</sup> 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. Dodatkowo przed podaniem produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

SCD jest niedokrwistością hemolityczną spowodowaną substytucją pojedynczego nukleotydu, w wyniku której walina zastępuje kwas glutaminowy w pozycji łańcucha  $\beta$ -globiny, co prowadzi do powstania HbS. Erythrocyty o kształcie sierpa są przyczyną występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych (VOC), przewlekłej niedokrwistości, stanów zapalnych, udaru, niewydolności narządów i co za tym idzie wczesnej śmiertelności. W wyniku choroby mogą wystąpić powikłania, tj.: ostry zespół piersiowy, udar mózgu, priapizm, sekwestracja śledziony, niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, choroby wątroby, uszkodzenie kości czy zwiększona podatność na infekcje. Częstość występowania SCD jest najwyższa w krajach Afryki Subsaharyjskiej, Ameryce Południowej i na Wyspach Karaibskich. W Europie niedokrwistość sierpowatokrwinkowa występuje rzadko. Mediana wieku w momencie zgonu wśród osób chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową w UE lub USA wynosi od ok. 40 do 50 lat. Leczenie zapobiegające powikłaniom w wyniku SCD to: hydroksymocznik, L-glutamina, kryzanlizumab i wokselotor. Jedyną opcją terapeutyczną mogącą doprowadzić do wyleczenia SCD jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), które jest możliwe u ok. 20% pacjentów.

W przypadku pacjentów z SCD ze wskazaniem do HSCT, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy, dopasowanego pod względem HLA, ASH sugeruje zastosowanie transplantacji od alternatywnych dawców w kontekście badań klinicznych (niska pewność dowodów). Transplantacja od dawcy alternatywnego ma potencjał poprawy lub ustąpienia choroby u pacjentów z SCD, jednak ryzyko związane z powikłaniami przeszczepu powinno być zrównoważone z korzyściami wynikającymi z udanego leczenia. Dokument wytycznych NIH opisuje postępowanie w leczeniu przełomów naczyniowo-okluzyjnych. Według zaleceń u dorosłych i dzieci z SCD i VOC należy szybko rozpocząć leczenie opioidami podawanymi pozajelitowo. Dodatkowo wykorzystuje się doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jako środki uzupełniające leczenie przeciwbólowe.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były: kryzanlizumab i wokselotor. Obie substancje czynne zostały ocenione w ramach TLI. Rada Przejrzystości stwierdziła, iż uważa za niezasadne uwzględnienie kryzanlizumabu



---

w wykazie TLI. Oxbryta (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych, został umieszczony na wykazie TLI.

W Polsce, we wskazaniu: w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, refundacji podlega hydroksymocznik (w ramach chemioterapii).

Na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej, Analitycy Agencji nie wyłonili odpowiedniego komparatora dla ocenianej technologii.

### 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. 70 osób. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących zachorowalności na SCD 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 niepewnością ze względu na:

- Oszacowanie populacji na podstawie chorobowości na SCD wśród osób w wieku 15 lat i więcej (zgodnie z ChPL Casgevy exa-cel wskazany jest do stosowania wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych).
- Nieodnalezienie informacji o zapadalności na niedokrwistość sierpowatokrwinkową w Polsce.
- Założenie, że wszyscy pacjenci chorują na ciężką postać SCD.
- Założenie, iż wszyscy pacjenci chorzy na SCD, dla których nie jest dostępny dopasowany dawca spokrewniony kwalifikują się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Casgevy u pacjentów w wieku 12–35 lat, chorujących na ciężką postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, u których wystąpiły co najmniej dwa epizody (na rok) przełomu naczyniowo-okluzyjnego o ciężkim nasileniu w okresie 2 lat., oceniano w wielośrodkowym badaniu I/II/III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie jednoramienne. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu 121 jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 63 pacjentów włączonych do badania 43 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona jedynie dla 29 pacjentów. Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest krótki horyzont czasowy obserwacji, który nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

### 1.5 Ocena siły interwencji

#### Wnioski z oceny skuteczności

Po infuzji exa-celu, 28 z 29 pacjentów, tj. 96,6% (95% CI: 82,2; 99,9) populacji PES osiągnęło VF12 ( $p < 0,0001$  wobec 50% wskaźnika odpowiedzi). U 27 uczestników badania, u których potwierdzono brak ciężkich VOC (VF12), stan ten utrzymał się do daty odcięcia danych. Jeden pacjent był wolny od VOC przez ok. 22,7 miesiąca po infuzji exa-celu, a następnie wystąpiło pojedyncze zdarzenie uznane za VOC.

Ze wstępnych danych dotyczących jakości życia wynika, iż zaobserwowano klinicznie istotną poprawę przekraczającą progi minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) we wszystkich ocenianych miarach wyników zgłaszanych przez dorosłych pacjentów, chorujących na SCD. Na początku badania, średni wynik oceny pacjentów ( $n=17$ ) w kwestionariuszu EQ-5D-5L US był równy 0,71 (SD: 0,23), a EQ VAS 63,5 (SD: 22,5). Do 6. miesiąca zarówno wskaźnik EQ-5D-5L US, jak i wynik EQ VAS wykazały poprawę, która utrzymała się do 24. miesiąca. Średnie zmiany w 24. miesiącu ( $n=8$ ) wyniosły 0,23 (SD: 0,20) przy założonym MCID 0,078 i 28,3 (SD: 16,2) przy MCID 7–10. FACT-G uległ poprawie od wartości wyjściowej w 24. miesiącu. Średnia zmiana w 24. miesiącu na podstawie oceny pacjentów ( $n=8$ ) wyniosła 29,8 (SD: 17,2) dla MCID 3–7. Wynik funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej – podskali przeszczep szpiku kostnego (BMTS) poprawił się w 6. miesiącu i utrzymywał się do 24. miesiąca. Średnia zmiana w 24. miesiącu ( $n=8$ ) to 3,9 (SD: 5,7) przy MCID 2–3. Wszystkie podskale oceny jakości życia dorosłych chorych na anemię sierpowatą (ASCQ-Me) wykazały klinicznie znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do miesiąca 24. Średnia zmiana w 24. miesiącu ( $n=8$ ) wyniosła -22,8 (SD: 8,2),

---

MCID -5. Poprawę w zakresie skali bólu NRS zaobserwowano w 12. miesiącu i utrzymywała się ona do 24. miesiąca (średnia zmiana w 24. miesiącu (n=8): -1,8 SD: 3,1; MCID -1).

W zaktualizowanych wynikach z 2024 r. potwierdzono istotną klinicznie poprawę w zakresie wszystkich ocenianych miar wyników dotyczących jakości życia. Do 6. miesiąca zaobserwowano znaczną poprawę, która utrzymywała się do 36. miesiąca, w zakresie EQ-5D-5L US (n=14; średnia [SD]: 0,12 [0,16]; MCID: 0,078) i EQ VAS (n=14; średnia [SD]: 26,8 [22,0]; MCID: 7–10). Średnie wyniki FACT-G poprawiły się od wartości wyjściowej w 36. miesiącu (n=14; 24,3 [23,4], MCID: 3–7), przy czym poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 podskalach (dobrostan fizyczny, społeczny/rodzinny, emocjonalny, funkcjonalny). Średnie wyniki BMTS poprawiły się do 6. miesiąca i utrzymywały się do 36. miesiąca (n=14; 5,1 [6,4], MCID: 2–3). Wszystkie podskale ASCQ-Me z wyjątkiem sztywności wykazały klinicznie znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do 36. miesiąca. W przypadku podskal związanych z bólem największa poprawa dotyczyła częstotliwości epizodów bólu (n=14; średnia [SD]: -21,1 [6,4], MCID: -5). Poprawę bólu w skali NRS zaobserwowano do 6. miesiąca i utrzymywała się ona do 36. miesiąca (n=14; średnia [SD]: -1,9 [2,2], MCID: -1). W przypadku nastolatków poprawę w skali EQ-5D-Y VAS zaobserwowano do 12. miesiąca, która utrzymywała się do 24. miesiąca (n=6; średnia [SD]: 11,2 [26,6]). Średni całkowity wynik PedsQL poprawił się do 3. miesiąca i utrzymywał się do 24. miesiąca (n=5; 27,4 [16,8], MCID: 4,36), z konsekwentną poprawą w domenach i poddomenach, w tym w zakresie funkcjonowania fizycznego i zdrowia psychospołecznego. W przypadku nastolatków poprawa bólu w skali NRS utrzymywała się do 24. miesiąca (n=7; średnia [SD]: -0,9 [0,7], MCID: -1).

HF12 został potwierdzony u wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES po infuzji exa-celu (95% CI: 88,1, 100,0; p<0,0001 w porównaniu z 50% wskaźnikiem odpowiedzi). Oznacza to, iż żaden z pacjentów PES nie wymagał hospitalizacji związanej z wystąpieniem ciężkiego przełomu naczyniowo-okluzyjnego w ciągu co najmniej 12 kolejnych miesięcy po przyjęciu leku Casgevy.

W populacji FAS średnie poziomy hemoglobiny i hemoglobiny płodowej zwiększyły się do 3. miesiąca po podaniu exa-celu i uległy podtrzymaniu w czasie od 6. do 42. miesiąca. Średni całkowity poziom Hb był równy odpowiednio: 12,0 (SD:1,5), 12,7 (SD:1,7) i 13,1 (SD:1,9) g/dL w 3., 6. i 24. miesiącu. Średni udział hemoglobiny płodowej (HbF) w hemoglobinie całkowitej (Hb) wyniósł odpowiednio: 37,3% (SD: 9,0), 43,1% (SD: 6,0) i 42,2% (SD: 5,5) w 3., 6. i 24. miesiącu. U wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES HbF utrzymywała się na poziomie  $\geq 20\%$  Hb przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy.

#### Wnioski z oceny bezpieczeństwa

Zastosowanie produktu leczniczego Casgevy było poprzedzone mobilizacją komórek we krwi obwodowej z użyciem pleryksaforu, po której wykonywano aferezę oraz kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu. Busulfan ma dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa oraz liczne istotne zagrożenia, w tym: przedłużoną mielosupresję (np. niedokrwistość, małopłytkowość) i naczyniowo-okluzyjną chorobę wątroby.

W momencie odcięcia danych, tj. 06.09.2022 r. (N=35), 1 pacjent zmarł z przyczyn, które zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane z exa-celem. Nie wystąpiły żadne inne zgony ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. U wszystkich 35 (100,0%) pacjentów z SCD wystąpiło co najmniej 1 AE po infuzji exa-celu. 35 (100%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego AE związanego z busulfanem. AE prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem potwierdzono u 12 (34,3%) uczestników badania 121. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia wystąpiły u 34 (97,1%) pacjentów, w tym u 34 (97,1%) zostały one uznane za prawdopodobnie powiązane lub powiązane z busulfanem. Siedmiu (20,0%) pacjentów zgłosiło AE  $\geq 3$ . stopnia uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem. SAE wystąpiły u 14 (40,0%) pacjentów, w tym u 4 (11,4%) pacjentów SAE uznanych za prawdopodobnie związanych lub związanych z busulfanem, a u 4 (20,0%) badanych związanych z exa-celem.

W dniu odcięcia danych – 16 kwietnia 2023 r. (N=43), trzynastu chorych na SCD (30,2%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które zostało uznane za prawdopodobnie związane lub związane z ocenianym lekiem.

W momencie odcięcia danych (16.04.2023 r.) do długoterminowej obserwacji w badaniu 131 zakwalifikowane 36 uczestników (23 z badania 111 i 13 z badania 121). Jeden pacjent doświadczył SAE – norowirusowego zapalenia żołądka i jelit. Zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z żadnym z leków. U żadnego chorego po 24. miesiącu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z powikłaniami SCD, powstawaniem złośliwych zmian nowotworowych z nowymi lub pogarszającymi się zaburzeniami hematologicznymi.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z 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 16,46 QALY, inkrementalne koszty na ok. 1,9 mln CAD (ok. 5,4 mln PLN), a inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) na ok. 116 tys. CAD/QALY (ok. 330 tys. PLN/QALY). Według kanadyjskiej Agencji lek Casgevy wymagałby obniżenia ceny o 39%, aby uznać go za opłacalny przy proggu opłacalności wynoszącym 50 000 CAD/QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne. Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny. We francuskiej analizie zamieszczonej na stronie HAS inkrementalne (Exa-cel vs SOC) QALY wyniosło 7,4, a LY 5,3. Inkrementalne koszty oszacowano na ok. 1,3 mln EUR (ok. 5,5 mln PLN), a ICUR i ICER odpowiednio: ok. 176 tys. EUR/QALY (ok. 734 tys. PLN/QALY) i 245 tys. EUR/LY (ok. 1 mln PLN/LY). Jednocześnie w analizie wskazano, iż wyniki są obciążone znaczną niepewnością związaną z rzeczywistym utrzymaniem się korzyści zdrowotnych. Ponadto oszacowano, że łączenie leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii (lek Casgevy) spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 123%.

Proces oceny leku Casgevy w leczeniu SCD nie został zakończony w: NICE (Wielka Brytania), G-BA (Niemcy) oraz Zorginstituut Nederland (Holandia). W Holandii lek Casgevy znajduje się obecnie w tymczasowej „blokadzie” dla leków wyjątkowo drogich i jest czasowo wycofany z pakietu podstawowego. Dalsze kroki refundacyjne mają zostać podjęte po ocenie kryteriów blokady. CDA-AMC (Kanada) wydała rekomendację pozytywną warunkowo. Warunki refundacji ze środków publicznych obejmowały podawanie leku Casgevy przez hematologa doświadczonego w leczeniu SCD oraz redukcję ceny leku. W rekomendacji warunkowo pozytywnej z Francji (HAS) ograniczono populację do pacjentów w wieku 12–35 lat, z ciężką postacią SCD, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, pomimo stosowanego leczenia hydroksymocznikiem, kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, dla których nie jest dostępny dawca spokrewniony w układzie HLA i nasileniem choroby, ustalonej na podstawie stosowania przetoczeń przez co najmniej 6 miesięcy i nawracającymi przełomami naczyniowo-okluzyjnymi (populacja pediatryczna i dorosłych) lub utrzymywania się przełomów naczyniowo-okluzyjnych wymagających konwencjonalnej hospitalizacji w ciągu jednego roku ( $\geq 2$  epizody/rok lub  $\geq 1$  epizod/rok wymagający przetoczenia) (wyłącznie populacja dorosłych). Dodatkowo HAS podkreśla, iż z uwagi na niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa, aby decyzja o leczeniu lekiem Casgevy była podejmowana podczas wielodyscyplinarnych spotkań konsultacyjnych w ośrodkach referencyjnych, posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia SCD. Dodatkowo niezbędna jest regularna obserwacja pacjentów, w celu zapewnienia skuteczności leczenia i monitorowania jego tolerancji, ze szczególną czujnością na ryzyko onkogenezy związane z terapią genetyczną i kondycjonowaniem busulfanem.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie I/II/III fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100 pacjentów).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 17,5 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- 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 u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych.

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

- Badanie nie zostało przeprowadzone w Polsce.
- Wśród pacjentów włączonych do badania rasa biała stanowiła jedynie 6,3%.
- Problem zdrowotny nie dotyczy pacjentów w populacji Polski (możliwe pojedyncze przypadki).

Niepewność założeń i konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- 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 leków.
- 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 (jednoramienne badanie rejestracyjne, krótki okres obserwacji, nieliczna populacja) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Casgevy 4–13 × 10 <sup>6</sup> 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 <sup>6</sup> komórek/ml populacji wzbogaconej w żywotne, zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34 <sup>+</sup> zawieszono w roztworze do kriokonserwacji. nr GTIN: brak
<b>Substancja czynna</b>	eksagamglogen autotemcel
<b>Oceniane wskazanie</b>	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). Kod ICD-10: D57.0, Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem, Choroba Hb-SS z przełomem. Kod ICD-11: 3A51.2, Hb-SS z przełomem. Kod ORPHA: 232.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	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).
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę zawierającą żywotne komórki CD34 <sup>+</sup> w postaci dyspersji do infuzji w jednej lub większej liczbie fiolek. Minimalna zalecana dawka produktu Casgevy wynosi 3 × 10 <sup>6</sup> komórek CD34 <sup>+</sup> /kg masy ciała.
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania</b>	Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC <i>ex vivo</i> CD34 <sup>+</sup> , 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).
<b>Grupa ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne, inne leki hematologiczne, kod ATC: B06AX05
<b>Status leku sierocego</b>	W dniu 9 stycznia 2020 r. Komisja Europejska przyznała firmie Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited z siedzibą w Irlandii oznaczenie sierocego pochodzenia EU/3/19/2242 dla autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych CD34 <sup>+</sup> z regionem wzmacniacza erytroidalnego genu BCL11A edytowanym metodą CRISPR (CTX001) w leczeniu choroby sierpowatokrwinkowej.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	09.02.2023 r., EU/1/23/1787/001

<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	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](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](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 (ang. *exagamglogene autotemcel*, *exa-cel*) jest odmienny od działania innych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu. Jego działanie polega na wykorzystaniu technologii CRISPR/Cas9 jako autologicznej terapii hematopoetycznej z użyciem komórek macierzystych.

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

Procedura podania eksagamglogenu autotemcelu pacjentom chorującym na SCD albo  $\beta$ -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  $\beta$ -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;
- U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową nie należy stosować czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów G-CSF (ang. *granulocyte colony stimulating factor*) w celu przeprowadzenia mobilizacji;

- 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 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 na poziomie <30% stężenia hemoglobiny całkowitej przy równoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie  $\leq 11$  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.

#### Uwagi Analityków:

Na podstawie informacji zawartych w 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 aktywność 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 SCD wykonywana jest z wykorzystaniem pleryksaforu. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. pleryksafor jest objęty refundacją we wskazaniach onkologicznych określonych kodami ICD-10: C81–C85. Busulfan, który wykorzystywany jest w kondycjonowaniu mieloablacyjnym finansowany 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 plazmaferezą 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. 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 muszą więc 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 upłynięcia 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 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 antygeny leukocytarnego (HLA). Drugim zarejestrowanym wskazaniem jest zastosowanie w leczeniu  $\beta$ -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 antygeny leukocytarnego (HLA).

Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC *ex vivo* CD34<sup>+</sup> 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  $\gamma$ -globiny oraz wytwarzania hemoglobiny płodowej (HbF) w komórkach linii erytroidalnej, co stanowi odpowiedź na przyczynę leżącą u podstaw choroby — brak globiny w przypadku  $\beta$ -talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) oraz nieprawidłową globinę w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD).

Mechanizm działania eksagamglogenu autotemcelu jest odmienny od działania innych substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu. Jego działanie polega na wykorzystaniu technologii CRISPR/Cas9 jako autologicznej terapii hematopoetycznej z użyciem komórek macierzystych.

U pacjentów konieczne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek HSPC CD34<sup>+</sup>, po której wykonywana jest afereza w celu wyizolowania komórek CD34<sup>+</sup> 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. Dodatkowo przed podaniem produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne.



---

*Uwagi analityków:*

*Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa występuje głównie w krajach Afryki i Ameryki Południowej. W EPAR Casgevy wskazano, iż 87,3% chorych na SCD, włączonych do badania rejestracyjnego, było rasy czarnej. Pacjenci rasy białej stanowili jedynie 6,3% pacjentów. Zgodnie z informacjami zawartymi w Narodowym Spisie Ludności z 2021 r. ok. 97% ogółu stanowi ludność o polskiej przynależności narodowo-etnicznej, a jedynie ok. 1,1% inną niż polska<sup>1</sup>. W związku z tym, problem zdrowotny jakim jest niedokrwistość sierpowatokrwinkowa obejmuje populację inną niż polska. Można założyć, iż w populacji polskiej zidentyfikowane mogą być jedynie pojedyncze przypadki zachorowań na SCD.*

---

<sup>1</sup> Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań 2021 Ludność. Stan i struktura demograficzno-społeczna w świetle wyników NSP 2021, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2023.

### 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<sup>2, 3</sup>

**ICD-10:** D57 Zaburzenia związane z sierpowatokrwinkowością; D57.0, Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem, Choroba Hb-SS z przełomem.

**ICD-11:** 3A51 Zaburzenia sierpowate lub inne hemoglobinopatie (3A51 *Sickle cell disorders or other haemoglobinopathies*) 3A51.2 Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem (3A51.2 *Sickle cell disease with crisis*), 3A51.Y Inne określone zaburzenia sierpowate lub inne hemoglobinopatie (3A51.Y *Inne określone zaburzenia sierpowate lub inne hemoglobinopatie*), 3A51.Z Zaburzenia sierpowate lub inne hemoglobinopatie, nieokreślone (3A51.Z *Sickle cell disorders or other haemoglobinopathies, unspecified*).

**Kod ORPHA:** 232 Niedokrwistość sierpowata.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle cell disease*, SCD) jest niedokrwistością hemolityczną spowodowaną substytucją pojedynczego nukleotydu, w wyniku której walina zastępuje kwas glutaminowy w pozycji łańcucha  $\beta$ -globiny, co prowadzi do powstania HbS. HbS polimeryzuje, tworząc nieprawidłowe erythrocyty w kształcie sierpa z ograniczoną elastycznością, zwiększonymi właściwościami adhezyjnymi i zapalnymi oraz predyspozycją do hemolizy. Erythrocyty o kształcie sierpa są przyczyną występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych (ang. *vasoocclusive crisis*, VOC), przewlekłej niedokrwistości, stanów zapalnych, udaru, niewydolności narządów i co za tym idzie wczesnej śmiertelności. Zatory w małych i średnich naczyniach krwionośnych pozbawiają tkanki składników odżywczych i tlenu, powodując niedokrwienie/ uszkodzenie reperfuzyjne, co wpływa na postępujące uszkodzenie tkanek w wielu narządach, prowadząc do ich dysfunkcji i ostatecznie niewydolności.

W wyniku choroby mogą wystąpić powikłania, tj.: ostry zespół piersiowy (ang. *acute chest syndrome*, ASC), udar mózgu, priapizm, sekwestracja śledziony, niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, choroby wątroby, uszkodzenie kości czy zwiększona podatność na infekcje.

Częstość występowania SCD jest najwyższa w krajach Afryki Subsaharyjskiej, Ameryce Południowej i na Wyspach Karaibskich. W Europie niedokrwistość sierpowatokrwinkowa występuje rzadko. Jednakże zachorowalność na SCD wzrasta w wyniku migracji. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy szacuje się, że co najmniej 34 tys. osób cierpi na SCD w Europie, a około 40% lub 11 tys. pacjentów kwalifikuje się do leczenia z wykorzystaniem exa-celu.

Mediana wieku w momencie zgonu wśród osób chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową w UE lub USA wynosi od ok. 40 do 50 lat. Długość życia chorych na SCD jest więc krótsza o ok. 20–30 lat w porównaniu do populacji generalnej.

Leczenie zapobiegające powikłaniom w wyniku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (wg EPAR) to: hydroksymocznik, L-glutamina, kryzalizumab, wokseltor.

Jedyną opcją terapeutyczną mogącą doprowadzić do wyleczenia SCD jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Jednakże HSCT jest możliwe u ok. 20% pacjentów, którzy są poniżej 16 roku życia oraz mają dobrane pod względem HLA, spokrewnionego dawcę.

<sup>2</sup> EPAR Casgevy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 08.03.2024].

<sup>3</sup> P.Gajewski (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1736–1737.

---

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Hematology, ASH (<https://www.hematology.org/>);
- EuroBloodNet, ERN (<https://eurobloodnet.eu/>);
- British Society for Haematology, BHS (<https://b-s-h.org.uk/>);
- National Institutes of Health, NIH (<https://www.nih.gov/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.02.2025 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych, jednak do analizy i opisu wybrano 2 dokumenty. Pozostałe odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej odnosiły się do postępowania w przypadku objawów bólowych występujących w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD), które nie są związane przełomami naczyniowo-okluzyjnymi. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. ciężka postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. *sickle cell disease*, SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (ang. *vasoocclusive crisis*, 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. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

### Podsumowanie:

W przypadku pacjentów z SCD ze wskazaniem do HSCT, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy, dopasowanego pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego, panel wytycznych ASH sugeruje zastosowanie transplantacji od alternatywnych dawców w kontekście badań klinicznych (niska pewność dowodów). Transplantacja od dawcy alternatywnego ma potencjał poprawy lub ustąpienia choroby u pacjentów z SCD jednak według dokumentu ryzyko związane z powikłaniami przeszczepu powinno być zrównoważone z korzyściami wynikającymi z udanego leczenia.

Dokument wytycznych NIH opisuje postępowanie w leczeniu przełomów naczyniowo-okluzyjnych. Według zaleceń u dorosłych i dzieci z SCD i VOC należy szybko rozpocząć leczenie opioidami podawanymi pozajelitowo w celu uśmierzenia bólu. Nie zaleca się stosowania meperydyny, chyba, że jest to jedyny skuteczny opioid dla danego pacjenta (jakość dowodów: wysoka). Dodatkowo wykorzystuje się doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jako środki uzupełniające leczenie przeciwbólowe.

### Wnioski:

Jedynie wytyczne ASH odnoszą się do leczenia pacjentów z SCD ze wskazaniem do HSCT, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy, dopasowanego pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego. Żadne z wytycznych nie odnoszą się do ocenianej technologii, tj. *exa-celu*. Dokument NIH opisuje postępowanie w uśmierzeniu bólu związanego z VOC. Pozostałe odnalezione dokumenty odnoszą się jedynie do postępowania w przypadku objawów bólowych, niezwiązanych z VOC, w związku z czym nie zostały opisane.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Casgevy i substancja czynna eksagamglogen autotemcel nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak oceny innych substancji stosowanych w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (VOC). Zidentyfikowane rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości zostały przedstawione poniżej (Tabela 2.).

**Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: zaburzenia związane z sierpowatokrwinkowością (ICD-10: D57) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
<b>kryzanlizumab</b>				
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	zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a>	„Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: 1. Adakveo (kryzanlizumab) we wskazaniu: zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych;”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były 2 substancje czynne: kryzanlizumab i wokselotor. Obie substancje czynne zostały ocenione w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (Wykaz TLI 2021 i 2022).

Rada Przejrzystości w swojej opinii uważała za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności substancji czynnej kryzanlizumab. Oxbryta (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. *sickle cell disease*, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem został umieszczony na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r.<sup>4</sup>

### 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.

<sup>4</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf) [dostęp: 07.03.2024].

---

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

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - hydroksymocznik (hydroksykarbamid);
  - L-glutamina;
  - kryzanlizumab;
  - wokselotor.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - transplantacja od alternatywnych dawców;
- 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.<sup>5</sup> we wskazaniu: w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyńowo-okluzyjne (ICD-10: D57.0) refundacji podlega:

- w ramach chemioterapii: hydroksymocznik.

## 3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

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

## 3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

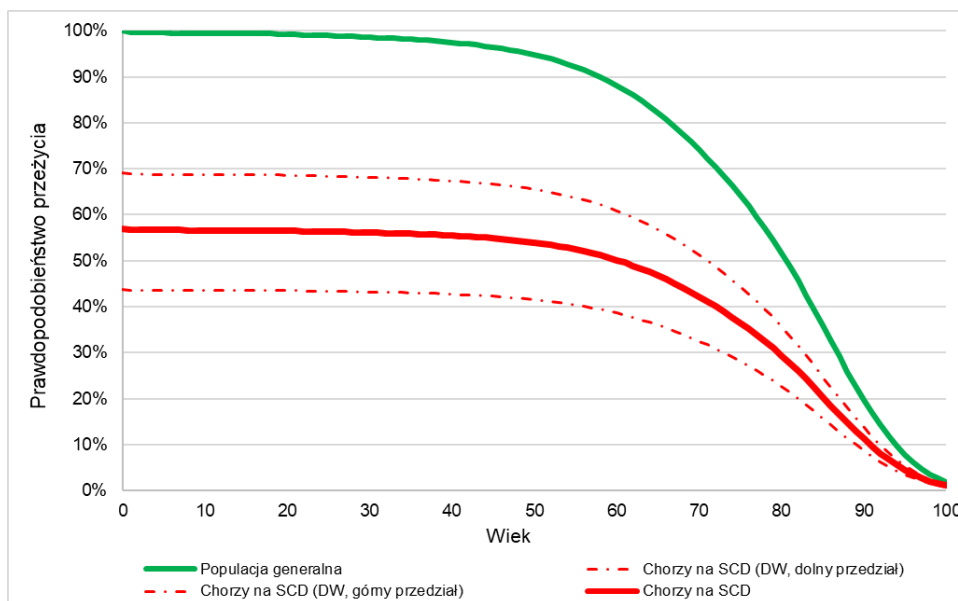
Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące trwania życia w latach 1990-2022 opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny<sup>6</sup>, z uwzględnieniem wag niesprawności (ang. *disability weights*, DW) z badania GBD 2019 (ang. *Global Burden of Disease*) prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA)<sup>7</sup>. Do analizy wykorzystano wagę niesprawności określonej dla ciężkiej niedokrwistości sierpowatokrwinkowej z przełomem naczyńowo-okluzyjnym i ciężką niedokrwistością, wynoszącą 0,431 (zakres: 0,309–0,562). Rysunek 1. obrazuje prawdopodobieństwo przeżycia skorygowane o jakość wśród chorych na SCD z nawracającymi przełomami naczyńowo-okluzyjnymi.

---

<sup>5</sup> 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-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 03.02.2025].

<sup>6</sup> Główny Urząd Statystyczny <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne.1.1.html> [dostęp: 02.04.2024]

<sup>7</sup> <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 02.04.2024].



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

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

### 3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

SCD jest niedokrwistością hemolityczną spowodowaną substytucją pojedynczego nukleotydu, w wyniku której walina zastępuje kwas glutaminowy w pozycji łańcucha  $\beta$ -globiny, co prowadzi do powstania HbS. Eryocyty o kształcie sierpa są przyczyną występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych (VOC), przewlekłej niedokrwistości, stanów zapalnych, udaru, niewydolności narządów i co za tym idzie wczesnej śmiertelności. W wyniku choroby mogą wystąpić powikłania, tj.: ostry zespół piersiowy, udar mózgu, priapizm, sekwestracja śledziona, niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, choroby wątroby, uszkodzenie kości czy zwiększona podatność na infekcje. Częstość występowania SCD jest najwyższa w krajach Afryki Subsaharyjskiej, Ameryce Południowej i na Wyspach Karaibskich. W Europie niedokrwistość sierpowatokrwinkowa występuje rzadko. Mediana wieku w momencie zgonu wśród osób chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową w UE lub USA wynosi od ok. 40 do 50 lat. Leczenie zapobiegające powikłaniom w wyniku SCD to: hydroksymocznik, L-glutamina, kryzalizumab i wokseltor. Jedyną opcją terapeutyczną mogącą doprowadzić do wyleczenia SCD jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), które jest możliwe u ok. 20% pacjentów.

W przypadku pacjentów z SCD ze wskazaniem do HSCT, którzy nie posiadają spokrewnionego dawcy, dopasowanego pod względem HLA, ASH sugeruje zastosowanie transplantacji od alternatywnych dawców w kontekście badań klinicznych (niska pewność dowodów). Transplantacja od dawcy alternatywnego ma potencjał poprawy lub ustąpienia choroby u pacjentów z SCD, jednak ryzyko związane z powikłaniami przeszczepu powinno być zrównoważone z korzyściami wynikającymi z udanego leczenia. Dokument wytycznych NIH opisuje postępowanie w leczeniu przełomów naczyniowo-okluzyjnych. Według zaleceń u dorosłych i dzieci z SCD i VOC należy szybko rozpocząć leczenie opioidami podawanymi pozajelitowo. Dodatkowo wykorzystuje się doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jako środki uzupełniające leczenie przeciwbólowe.

Przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT były: kryzalizumab i wokseltor. Obie substancje czynne zostały ocenione w ramach TLI. Rada Przejrzystości stwierdziła, iż uważa za niezasadne uwzględnienie kryzalizumabu w wykazie TLI. Oxbryta (wokseltor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych, został umieszczony na wykazie TLI.

W Polsce, we wskazaniu: w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, refundacji podlega hydroksymocznik (w ramach chemioterapii).

Na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej w Polsce, Analitycy Agencji nie wyłonili odpowiedniego komparatora dla ocenianej technologii.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych GBD, pozyskanych z Opracowania analitycznego oceny technologii Adakveo w ramach Funduszu Medycznego<sup>8</sup>. Dane GBD dotyczyły chorobowości na SCD w Polsce wśród osób w wieku 15 lat i starszych, w latach 1990–2019.

**Tabela 3. Chorobowość na SCD w Polsce w latach 1990–2019 (osoby 15+)**

Rok	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2019
Liczba chorych	403	343	383	346	338	313	<b>283</b>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Opracowania analitycznego TLI Adakveo.

Na podstawie dostępnych danych przeprowadzono ekstrapolację w celu określenia prognozowanej chorobowości na SCD w Polsce w latach 2020–2028.

**Tabela 4. Prognozowana chorobowość na SCD w Polsce w latach 2020–2028 (osoby 15+)**

Progniza \ Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Chorobowość</b>	<b>281</b>	<b>278</b>	<b>275</b>	<b>272</b>	<b>269</b>	<b>267</b>	<b>264</b>	<b>261</b>	<b>258</b>
Dolny zakres (5% CI)	265	257	250	244	238	232	227	221	216
Górny zakres (95% CI)	296	299	300	301	301	301	301	301	301

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z informacjami zawartymi w przeglądzie systematycznym Zaidy 2021<sup>9</sup> mającym na celu określenie częstości VOCs u chorych na SCD, 3 lub więcej przełomy naczyniowo-okluzyjne rocznie występowały w ok. 4–67% (średnio: 35,5%) przypadków. Do przeglądu systematycznego włączono badania wyłącznie w populacji pediatrycznej (<18 lat), wyłącznie populacji dorosłych (≥18 lat), a także populacji dzieci i dorosłych łącznie. W publikacji Shah 2019 łączny odsetek 2 lub więcej przełomów naczyniowo-okluzyjnych wyniósł 33%<sup>10</sup>. Do analizy włączono jedynie dorosłych chorujących na SCD. Przyjęto więc, iż odsetek pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, doświadczających VOCs, będzie stanowił średnią odsetków przedstawionych w obu publikacjach i będzie równy ok. 34%.

Wytyczne ASH z 2021 r.<sup>11</sup> dotyczące wykonywania przeszczepienia komórek macierzystych u chorych na SCD wskazują, iż dla mniej niż 20% pacjentów dostępny jest spokrewniony dawca rodzinny. W związku z tym odsetek pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, dla których jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC, wyniesie ok. 80%.

Powyższe dane pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową z nawracającymi przełomami naczyniowo-okluzyjnymi (VOCs), u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA).

<sup>8</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Adakveo (kryzanlizumab) we wskazaniu: zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 001/2020, 19.02.2021 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2020\\_001.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_001.pdf) [dostęp: 27.03.2024].*

<sup>9</sup> A.U. Zaidi et al., *A systematic literature review of frequency of vaso-occlusive crises in sickle cell disease*, Orphanet J Rare Dis. 2021 Nov 2;16(1):460. doi: 10.1186/s13023-021-02096-6.

<sup>10</sup> N. Shah et al., *Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization*, PLoS ONE (2019) 14 (7): e0214355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214355>

<sup>11</sup> J. Kanter et al., *American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation*, Blood Adv. 2021 Sep 28;5(18):3668-3689. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004394C.

**Tabela 5. Szacowana liczba chorych na SCD z VOCs i brakiem spokrewnionego dawcy HSC w latach 2024–2028, w Polsce**

Oszacowanie \ Rok	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Liczba chorych</b>	<b>73</b>	<b>73</b>	<b>72</b>	<b>71</b>	<b>70</b>
Dolny zakres (5% CI)	65	63	62	60	59
Górny zakres (95% CI)	82	82	82	82	82

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z ChPL Casgevy „Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę zawierającą żywotne komórki CD34+ w postaci dyspersji do infuzji w jednej lub większej liczbie fiolek”. W związku z jednorazowym podaniem leku, populacja pacjentów nie będzie ulegała kumulacji. W pierwszym roku szacowana populacja wyniesie więc ok. 70 osób.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana populacja w pierwszym roku (2025 r.): 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na SCD 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. 70 osób. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych, dotyczących zachorowalności na SCD 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 niepewnością ze względu na:

- Oszacowanie populacji na podstawie chorobowości na SCD wśród osób w wieku 15 lat i więcej (zgodnie z ChPL Casgevy exa-cel wskazany jest do stosowania wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych).
- Nieodnalezienie informacji o zapadalności na niedokrwistość sierpowatokrwinkową w Polsce.
- Założenie, że wszyscy pacjenci chorują na ciężką postać SCD.
- Założenie, iż wszyscy pacjenci chorzy na SCD, dla których nie jest dostępny dopasowany dawca spokrewniony kwalifikują się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.



---

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

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

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 badań klinicznych, w których interwencję stanowił eksagamglogen autotemcelu. Badanie NCT03745287 stanowi badanie rejestracyjne dla leku Casgevy i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Opisane badania dotyczyły populacji pacjentów chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową. Każde z odnalezionych badań wciąż trwa, a na stronie ClinicalTrials nie opublikowano wyników żadnego z ww. badań. Odnaleziono jedynie publikacje pochodzące z bazy PubMed, których lista została utworzona automatycznie. Żadne z badań nie było przeprowadzone w Polsce.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Casgevy we wskazaniu: 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 antygeny leukocytarnego (HLA), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 18.03.2024 roku oraz zaktualizowano w dniu 03.02.2025 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 ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Chorzy na ciężką postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, w wieku 12 lat i starsi, 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 antygeny leukocytarnego (HLA).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	eksagamglogen autotemcel	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

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

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badania rejestracyjnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Jednoramienne CTX001-121 NCT03745287 <u>Źródło finansowania:</u> Vertex Pharmaceuticals Incorporated	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe,</li> <li>jednoramienne,</li> <li>metodą otwartej próby,</li> <li>faza I/ II/ III,</li> <li>hipoteza statystyczna: hipoteza zerowa – 50% wskaźnik odpowiedzi,</li> <li>okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 27.11.2018 r. data zakończenia badania: 10.2024 r. mediana czasu obserwacji: 17,5 miesiąca (zakres: 1,2–46,2).</li> </ul>	<p>Młodzież i dorośli w wieku od 12 do 35 lat, chorujący na ciężką postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, u których wystąpiły co najmniej dwa epizody (na rok) przełomu naczyniowo-okluzyjnego o ciężkim nasileniu w okresie 2 lat.</p> <p>Ciężki przełom naczyniowo-okluzyjny (VOC) zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostry epizod bólowy, wymagający wizyty w placówce medycznej lub podania leków przeciwbólowych (opiodów lub podawanych dożylnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)) bądź przetoczenia krwinek czerwonych;</li> <li>ostry zespół piersiowy;</li> <li>priapizm utrzymujący się ponad 2h i wymagający wizyty w placówce medycznej;</li> <li>sekwestracja śledziony.</li> </ul>	<p><b>Interwencja:</b></p> <p>Pojedyncza minimalna dożylna dawka exa-celu wynosząca co najmniej <math>3 \times 10^6</math> komórek CD34+/kg m. c. po wykonaniu mobilizacji, aferezy i mieloablacji.</p> <p><u>Mobilizacja:</u> pleryksafor w dawce 0,24 mg/kg m.c. we wstrzyknięciu podskórnym na 2–3 godziny przed rozpoczęciem aferezy. Masę ciała zmierzono w ciągu 5 dni przed pierwszym dniem mobilizacji.</p> <p><u>Afereza:</u> przez 2–3 kolejne dni w celu pobrania komórek CD34+ do produkcji exa-celu (Docelowo co najmniej <math>15 \times 10^6</math> komórek CD34+/kg m.c.).</p> <p>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 lub 82 mg-h/L. Pojedyncza dawka exa-celu była podawana co najmniej po 48 godzinach i w ciągu 7 dni od ostatniej dawki busulfanu.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek uczestników, którzy nie doświadczyli żadnych ciężkich VOC przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy (VF12) po infuzji exa-celu.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów wolnych od hospitalizacji z powodu ciężkich VOCs przez co najmniej 12 miesięcy (HF12) po infuzji exa-celu.</li> <li>Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem rocznego wskaźnika ciężkich VOCs od wartości wyjściowej o co najmniej 90%, 80%, 75%, 50% do 24 miesięcy po infuzji exa-cel.</li> <li>Względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w rocznym wskaźniku ciężkich VOCs do 24 miesięcy po infuzji exa-cel infuzji.</li> <li>Czas trwania braku ciężkich VOCs u osób, które osiągnęły VF12.</li> <li>Względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie częstości hospitalizacji z powodu ciężkich VOCs do 24 miesięcy po infuzji exa-cel.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów – 63:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja FAS: 43 pacjentów;</li> <li>populacja PES: 29 pacjentów.</li> </ul> <p><u>Wiek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>wszyscy pacjenci: mediana 21 lat (12; 35):</u></li> <li>FAS – średnia: 21,2 lat (SD: 6,1);</li> <li>PES – średnia: 22,2 lat (SD: 6,1).</li> </ul> <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>wszyscy pacjenci:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni: 57,1%;</li> <li>kobiety: 42,9%;</li> </ul> </li> <li>FAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni: 55,8%;</li> <li>kobiety: 44,2%.</li> </ul> </li> <li>PES: <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni: 55,2%;</li> <li>kobiety: 44,8%.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>biała: <u>6,3% (wszyscy pacjenci)</u>, 7% (FAS), 3,4% (PES);</li> <li>czarna: <u>87,3% (wszyscy pacjenci)</u>, 86% (FAS), 89,7% (PES).</li> <li>inna: <u>6,3% (wszyscy pacjenci)</u>, 7% (FAS), 6,9% (PES).</li> </ul>	<p>Jeśli infuzja exa-celu nie nastąpiła w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki busulfanu, pacjenci mieli otrzymać zapasowe komórki macierzyste CD34<sup>+</sup>. 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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z utrzymującym się stężeniem HbF <math>\geq 20\%</math> przez co najmniej 3, 6 lub 12 miesięcy.</li> <li>Zmiana liczby jednostek KKCz przetoczonych ze wskazań związanych z SCD.</li> <li>Stężenia hemoglobiny (Hb) i hemoglobiny płodowej (HbF).</li> <li>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby retikulocytów (procent i bezwzględna liczba retikulocytów), bilirubiny pośredniej, haptoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej</li> <li>Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną, obecnych w leukocytach krwi obwodowej.</li> <li>Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną, obecnych w komórkach CD34<sup>+</sup> szpiku kostnego.</li> <li>Zmiana wyników zgłaszanych przez dorosłych (<math>\geq 18</math> lat) pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>, PROs) przy użyciu: skali bólu, funkcjonalnej ocenie terapii przeciwnowotworowej - przeszczep szpiku kostnego (FACT-BMT), systemu pomiaru jakości życia dorosłych chorych na anemię sierpowatą (ASCQ-Me), EQ-5D-5L.</li> <li>Zmiana wyników PROs zgłaszanych przez młodzież przy użyciu: skali bólu, pediatrycznego kwestionariusza jakości życia (ang. <i>PedsQL Teen self-report and parent proxy versions</i>), modułu PedsQL SCD (ang. <i>Teen self-report and parent proxy versions</i>), EQ-5D-Youth (ang. <i>Teen self-report and parent proxy versions</i>).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstotliwość i nasilenie odnotowanych zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

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

PES – pierwszorzędną analizę 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](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](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 11.03.2024] oraz <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03745287?term=NCT03745287&draw=2&rank=1> [dostęp: 15.01.2025].

## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 8. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Casgevy

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Uczestnik lub jego prawnie upoważniony przedstawiciel lub opiekun podpisze i opatrzy datą formularz świadomej zgody.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnicy w wieku od 12 do 35 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody.	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania Niedokrwiłość sierpowatokrwinkowa:</b> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i>, SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych (...)”</p> <p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w wieku 35 lat i powyżej:</b> „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.”</p>
Udokumentowany genotyp $\beta S/\beta S$ , $\beta S/\beta 0$ lub $\beta S/\beta +$ . Pacjenci mogą być rejestrowani na podstawie historycznych wyników genotypu, ale potwierdzenie genotypu jest wymagane przed kondycjonowaniem busulfanem. Genotypy $\beta 0$ są definiowane przy użyciu bazy danych HbVar.	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Pacjenci z ciężką postacią SCD. Ciężka postać SCD została zdefiniowana jako wystąpienie co najmniej 2 z poniższych zdarzeń w ciągu roku, w okresie 2 lat przed badaniem przesiewowym, przy jednoczesnym stosowaniu odpowiedniej (np. plan leczenia bólu, hydroksymocznik):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostre epizody bólowe wymagające wizyty w placówce medycznej i podania leków przeciwbólowych (opiodów lub dożylnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)) lub przetoczenia krwinek czerwonych;</li> <li>• Ostry zespół piersiowy, na który wskazuje obecność nowego nacieku płucnego związanego z objawami podobnymi do zapalenia płuc, bólem lub gorączką;</li> <li>• Priapizm trwający dłużej niż 2 godziny i wymagający wizyty w placówce medycznej;</li> <li>• Sekwestracja śledziony, zdefiniowana przez powiększenie śledziony, ból w lewym górnym kwadrancie i ostry spadek stężenia hemoglobiny o <math>\geq 2</math> g/dl.</li> </ul>	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania Niedokrwiłość sierpowatokrwinkowa:</b> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i>, SCD) (...) u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (ang. <i>vasoocclusive crisis</i>, VOC)(...)”</p>
Prawidłowy wynik przezczaszkowego badania dopplerowskiego (ang. <i>transcranial doppler</i> , TCD) (uśredniona w czasie średnia maksymalnej prędkości $<170$ cm/s w przypadku TCD bez obrazowania i $<155$ cm/s w przypadku TCD z obrazowaniem) w tętnicy środkowej mózgu i tętnicy szyjnej wewnętrznej u osób w wieku od 12 do 16 lat.	Brak odniesienia w ChPL.
Stan sprawności Karnofsky'ego $\geq 80\%$ dla osób w wieku $\geq 16$ lat lub stan sprawności Lansky'ego $\geq 80\%$ dla osób w wieku $<16$ lat.	Brak odniesienia w ChPL.
Kwalifikacja do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, zgodnie z oceną badacza.	<p><b>4.1 Wskazania do stosowania Niedokrwiłość sierpowatokrwinkowa:</b> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i>, SCD) (...) u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA) (...)”</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kobiety w wieku rozrodczym (po menarche, mają nienaruszoną macicę i co najmniej 1 jajnik oraz są mniej niż 1 rok po menopauzie) wyrażające zgodę na stosowanie akceptowalnej metody (metod) antykoncepcji od momentu wyrażenia zgody do co najmniej 6 miesięcy po infuzji exa-celu.	<b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b> <u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> „Przed rozpoczęciem każdego cyklu mobilizacji konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki surowicy, który należy potwierdzić przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego. (...) Kobiety zdolne do zajścia w ciążę oraz mężczyźni zdolni do spermowania dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia mobilizacji do upływu co najmniej 6 miesięcy od przeprowadzenia kondycjonowania mieloablacyjnego. (...)”
Mężczyźni w wieku rozrodczym wyrażający zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji od początku mobilizacji przez co najmniej 6 miesięcy po infuzji exa-cel.	<b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b> <u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> „(...) mężczyźni zdolni do spermowania dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia mobilizacji do upływu 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 długoterminowym badaniu obserwacyjnym (badanie VX18-CTX001-131) po zakończeniu badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Dostępny dawca spokrewniony dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA).	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> <u>Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa:</u> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i> , SCD) (...) u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA) (...)”
Wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).	<b>4.1 Wskazania do stosowania</b> <u>Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa:</u> „Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. <i>sickle cell disease</i> , SCD) (...) u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA) (...)” <b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Pacjenci, u których w przeszłości wykonano przeszczepienie HSC:</u> „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.”
Klinicznie istotne i aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze, określone przez badacza.	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Pacjenci seropozytywni względem ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus HIV</i>), wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>, HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus HCV</i>):</u> „(...) Nie stosować produktu Casgevy u pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV.”
Liczba białych krwinek <3 × 10 <sup>9</sup> /L lub liczba płytek krwi <50 × 10 <sup>9</sup> /L, niezwiązana z hipersplenizmem według oceny badacza.	Brak odniesienia w ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
Leczenie regularnymi przetoczeniami krwinek czerwonych, których w opinii badacza nie można przerwać po wszczęciu.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z historią alloimmunizacji na antygeny krwinek czerwonych i dla których badacz przewiduje, że nie będzie wystarczającej liczby jednostek krwinek czerwonych, dostępnych na czas trwania badania.	Brak odniesienia w ChPL
Ponad 10 nieplanowanych hospitalizacji lub wizyt na oddziale ratunkowym związanych z SCD w ciągu 1 roku przed badaniem przesiewowym, które w opinii badacza są związane ze znacznym bólem przewlekłym, a nie ostrymi stanami bólowymi.	Brak odniesienia w ChPL
Stężenie HbF >15,0%, niezależnie od jednoczesnego leczenia lekami indukującymi HbF, takimi jak hydroksymocznik.	Brak odniesienia w ChPL
Nieprawidłowy TCD w wywiadzie ( $\geq 200$ cm/s w przypadku TCD bez obrazowania i $\geq 185$ cm/s w przypadku TCD z obrazowaniem) u osób w wieku 12-18 lat.	Brak odniesienia w ChPL
Historia nieleczonej choroby Moyamoya lub obecność choroby moyamoya w badaniu przesiewowym, która w opinii badacza naraża uczestników na ryzyko krwawienia.	Brak odniesienia w ChPL
Historia poważnych zaburzeń krwawienia.	Brak odniesienia w ChPL
Historia jakiegokolwiek choroby lub jakiegokolwiek stanu klinicznego, który w opinii badacza mógłby wpływać na wyniki badania lub stwarzać dodatkowe ryzyko dla uczestnika. Może to obejmować m.in. alergię na leki, choroby układu sercowo-naczyniowego lub ośrodkowego układu nerwowego; klinicznie istotne patologie, choroby psychiczne lub rodzinny zespół nowotworowy.	Brak odniesienia w ChPL
Jakikolwiek wcześniejszy lub obecny nowotwór złośliwy/ zaburzenie mieloproliferacyjne/ znaczące zaburzenia odporności.	Brak odniesienia w ChPL
Zaawansowana choroba wątroby, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aminotransaminaza alaninowa (ALT) <math>&gt;3 \times</math> GGN lub wartość bilirubiny bezpośredniej <math>&gt;2,5 \times</math> GGN,</li> <li>lub</li> <li>• wyjściowy czas protrombinowy (PT) (międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)) <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN,</li> <li>lub</li> <li>• marskość wątroby w wywiadzie lub jakiegokolwiek dowody zwłóknienia lub aktywnego zapalenia wątroby w biopsji wątroby.</li> </ul>	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zaburzenia czynności wątroby</u>:</b> „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest wymagane dostosowanie dawki”
Wyjściowy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) $<60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	<b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zaburzenia czynności nerek</u>:</b> „Produktu Casgevy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, określanymi jako szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego na poziomie $<60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . Nie jest wymagane dostosowanie dawki.”
Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (ang. <i>lung diffusing capacity for carbon monoxide</i> , DLCO) $<50\%$ wartości przewidywanej (skorygowanej o hemoglobinę i/lub objętość pęcherzyków płucnych).	Brak odniesienia w ChPL
Fracja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF) $<45\%$ w badaniu echokardiograficznym.	Brak odniesienia w ChPL
Wcześniejsze leczenie terapią genową/ produktem edytującym (ang. <i>editing product</i> ).	Brak odniesienia w ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Nietolerancja, przeciwwskazania lub znana wrażliwość na pleryksafor lub busulfan. Uczestnik nie może mieć żadnych czynników ryzyka w opinii badacza, które zwiększałyby prawdopodobieństwo toksyczności związanej z busulfanem.</p>	<p><b>4.3 Przeciwwskazania</b> „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (CryoStor CS5 (zawiera dimetylu sulfotlenek oraz dekstran 40)). Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego.”</p>
<p>Wcześniejsza reakcja anafilaktyczna na substancje pomocnicze produktu exa-cel (dimetylosulfotlenek (DMSO), dekstran).</p>	<p><b>4.3 Przeciwwskazania</b> „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (CryoStor CS5 (zawiera dimetylu sulfotlenek oraz dekstran 40)).”</p>
<p>Pozytywny wynik na obecność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ludzkiego wirusa niedoboru odporności-1 (ang. <i>human immunodeficiency virus-1</i>, HIV-1) lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności-2 (ang. <i>human immunodeficiency virus-2</i>, HIV-2) – dodatni zarówno dla antygenu / przeciwciała oraz testów kwasów nukleinowych (NAT),</li> <li>• wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>, HBV) – dodatni wynik testu na obecność przeciwciał rdzeniowych wirusa zapalenia wątroby typu B lub dodatni wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B oraz testy NAT,</li> <li>• kiły – pozytywny wynik badania przesiewowego oraz pozytywny wynik testów potwierdzających),</li> <li>• wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>, HCV) – pozytywny dla przeciwciał HCAb ORAZ dla testów NAT.</li> </ul> <p>Dodatkowe markery chorób zakaźnych powinny być uzyskane i przetestowane zgodnie z wymaganiami władz lokalnych w zakresie pobierania i przetwarzania produktów terapii komórkowej. Te dodatkowe testy (np. HTLV-1, HTLV-2, malaria, gruźlica, toksoplazmoza, Trypanosoma cruzi lub wirus Zachodniego Nilu) zostaną ocenione w celu określenia ogólnego wpływu na przedmiot i produkcję exa-cel.</p>	<p><b>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</b> <u>Pacjenci seropozytywni względem ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus HIV</i>), wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>, HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus HCV</i>):</u> „(...)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.”</p>
<p>Udział w innym badaniu klinicznym z badanym lekiem/produktem w ciągu 30 dni od badania przesiewowego lub mniej niż 5 okresów półtrwania badanego środka, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Uczestnicy, którzy nie są w stanie przestrzegać procedur badania określonych w protokole, zgodnie z oceną badacza.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Ciąża lub karmienie piersią.	<p><b>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b> <u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> „Przed rozpoczęciem każdego cyklu mobilizacji konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki surowicy, który należy potwierdzić przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego. (...) Kobiety zdolne do zajścia w ciążę oraz mężczyźni zdolni do splotzenia dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia mobilizacji do upłynięcia co najmniej 6 miesięcy od przeprowadzenia kondycjonowania mieloablacyjnego. (...)”</p> <p><u>Ciąża:</u> „(...)Nie wolno podawać produktu leczniczego Casgevy w okresie ciąży ze względu na zagrożenia związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym. W przypadku planowania zajścia w ciążę po zastosowaniu infuzji produktu leczniczego Casgevy należy omówić z lekarzem prowadzącym.”</p> <p><u>Karmienie piersią:</u> „(...)Ze względu na potencjalne zagrożenia związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym należy przerwać karmienie piersią podczas kondycjonowania. Decyzję dotyczącą karmienia piersią po leczeniu z zastosowaniem produktu leczniczego Casgevy należy omówić z lekarzem prowadzącym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka w zestawieniu z potencjalnym niekorzystnym wpływem na dziecko produktu leczniczego Casgevy lub choroby występującej u matki.”</p>

GGN – górna granica normy.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: EPAR Casgevy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 15.03.2024], ChPL Casgevy [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.03.2024] oraz <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03745287?term=NCT03745287&draw=2&rank=1> [dostęp: 15.01.2025].

#### Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów włączenia i wykluczenia zastosowanych w badaniu 121. Warunki przedstawione w kryteriach włączenia do badania, które nie zostały zawarte w ChPL Casgevy to: udokumentowany genotyp  $\beta S/\beta S$ ,  $\beta S/\beta 0$  lub  $\beta S/\beta +$ , prawidłowy wynik przeczaszkowego badania dopplerowskiego (TCD) i stan sprawności Karnofsky'ego  $\geq 80\%$  dla osób w wieku  $\geq 16$  lat lub stan sprawności Lansky'ego  $\geq 80\%$  dla osób w wieku  $< 16$  lat. Kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL, to m.in.: liczba białych krwinek  $< 3 \times 10^9/L$  lub liczba płytek krwi  $< 50 \times 10^9/L$ , niezwiązana z hipersplenizmem; leczenie regularnymi przetoczeniami krwinek czerwonych, których nie można przerwać po wszczępieniu; stężenie HbF  $> 15\%$ , niezależnie od jednoczesnego leczenia lekami indukującymi HbF; choroba moyamoya; zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)  $< 50\%$  wartości przewidywanej (skorygowanej o hemoglobinę i/lub objętość pęcherzyków płucnych) czy frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)  $< 45\%$  w badaniu echokardiograficznym.

#### Uwagi analityków:

*Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa występuje głównie w krajach Afryki i Ameryki Południowej. W EPAR Casgevy wskazano, iż 87,3% chorych na SCD, włączonych do badania rejestracyjnego, było rasy czarnej. Pacjenci rasy białej stanowili jedynie 6,3% pacjentów. W związku z tym, problem zdrowotny jakim jest niedokrwistość sierpowatokrwinkowa obejmuje populację inną niż polska. Można założyć, iż w populacji polskiej zidentyfikowane mogą być jedynie pojedyncze przypadki zachorowań na SCD.*



## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.4.1. 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 CTX001-121.

**Tabela 9. 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:

Jakość głównego badania rejestracyjnego CTX001-121 oceniono 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 przedstawienia najważniejszych wyników badań. Z uwagi na to, iż badanie wciąż trwa, a dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są dalej pozyskiwane, część punktów końcowych w badaniu nie zostało opisanych i przedstawionych w EPAR Casgevy.

### 5.4.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym nie zastosowano komparatora.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Główne badanie rejestracyjne 121 (NCT03745287):

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:
  - Zmiana wyników zgłaszanych przez dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów (ang. *patient reported outcomes*, PROs) przy użyciu: skali bólu, funkcjonalnej ocenie terapii przeciwnowotworowej - przeszczep szpiku kostnego (FACT-BMT), systemu pomiaru jakości życia dorosłych chorych na anemię sierpowatą (ASCQ-Me), EQ-5D-5L.
  - Zmiana wyników PROs zgłaszanych przez młodzież przy użyciu: skali bólu, pediatrycznego kwestionariusza jakości życia (ang. *PedsQL Teen self-report and parent proxy versions*), modułu PedsQL SCD (ang. *Teen self-report and parent proxy versions*), EQ-5D-Youth (ang. *Teen self-report and parent proxy versions*).
- Wyleczenia:
  - Odsetek uczestników, którzy nie doświadczyli żadnych ciężkich VOCs przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy (VF12) po infuzji exa-cel. Ocena VF12 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia choroby SCD (pierwszorzędowy punkt końcowy).
  - Odsetek pacjentów z utrzymującym się stężeniem HbF  $\geq 20\%$  przez co najmniej 3, 6 lub 12 miesięcy. Ocena rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczeniu choroby SCD.
  - Stężenia hemoglobiny (Hb) i hemoglobiny płodowej (HbF).

- Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną, obecnych w leukocytach krwi obwodowej.
- Odsetek alleli z zamierzoną modyfikacją genetyczną, obecnych w komórkach CD34+ szpiku kostnego.
- Zastępczych punktów końcowych:
  - Odsetek pacjentów wolnych od hospitalizacji z powodu ciężkich VOCs przez co najmniej 12 miesięcy (HF12) po infuzji exa-celu. Ocena HF12 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia choroby SCD (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).
  - Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem rocznego wskaźnika ciężkich VOCs od wartości wyjściowej o co najmniej 90%, 80%, 75%, 50% do 24 miesięcy po infuzji exa-cel. Ocena rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia choroby SCD.
  - Względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w rocznym wskaźniku ciężkich VOCs do 24 miesięcy po infuzji exa-cel infuzji. Ocena rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia choroby SCD.
  - Czas trwania braku ciężkich VOCs u osób, które osiągnęły VF12.
  - Względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie częstości hospitalizacji z powodu ciężkich VOC do 24 miesięcy po infuzji exa-cel. Ocena rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczeniu choroby SCD.
  - Zmiana liczby jednostek KKCz przetoczonych ze wskazań związanych z SCD.
  - Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby retikulocytów (procent i bezwzględna liczba retikulocytów), bilirubiny pośredniej, haptoglobiny i dehydrogenazy mleczanowej.
- Bezpieczeństwa:
  - Częstość i nasilenie odnotowanych zdarzeń niepożądanych.
  - Pomyślne wszczepienie neutrofilii.
  - Czas do wszczepienia neutrofilii.
  - 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-cel.
  - Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

#### 5.4.4. 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 63 pacjentów, a analiza wyników przeprowadzona została z uwzględnieniem danych 29 pacjentów).

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

- Badanie I/II/III fazy;
- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Nieliczna populacja (<100 pacjentów);
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 17,5 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 u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych.

---

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

- Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego.
- 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 ciężką postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, u których wystąpiły co najmniej dwa epizody (na rok) przełomu naczyniowo-okluzyjnego o ciężkim nasileniu w okresie 2 lat., 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 121 jest mała liczebność próby oraz istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 63 pacjentów włączonych do badania 43 ukończyło fazę wstępną i przyjęło ocenianą technologię, a ocena pierwszorzędownego punktu końcowego została przeprowadzona jedynie dla 29 pacjentów.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest krótki horyzont czasowy obserwacji, który nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

#### **Główne badanie rejestracyjne 121 (NCT03745287)**

W rozdziale opisano wyniki skuteczności dla najistotniejszych punktów końcowych, zdefiniowanych w badaniu 121 (NCT03745287) na podstawie EPAR oraz ChPL Casgevy.

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 43 pacjentów.
- Populacja PES obejmująca wszystkich pacjentów, których obserwowano przez co najmniej 16 miesięcy po infuzji exa-cel i przez co najmniej 14 miesięcy po zakończeniu przetoczenia czerwonych krwinek w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia SCD. Do populacji PES włączono 29 pacjentów.
- Populacja CES (subpopulacja PES) obejmująca uczestników, którzy nie osiągnęli końca okresu oceny dla pierwszorzędowego punktu końcowego w momencie finalizacji poprawki protokołu nr 6.0 (EUR). Analizy pomocnicze zostaną przeprowadzone w oparciu o CES dla pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności w 3 analizie międzyokresowej i analizie końcowej.

#### **Analiza przeżycia**

Przeżycie całkowite nie stanowiło punktu końcowego w niniejszym badaniu.

#### **Analiza punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia**

*Odsetek uczestników bez ciężkich VOCs przez ≥12 kolejnych miesięcy po infuzji exa-cel (VF12)*

**Tabela 10. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu 121 (data odcięcia danych: 04.2023)**

VF12	Populacja PES (N=29)	Pacjenci włączeni do badania* (N= 46)
n (%)	28 (96,6)	28 (60,9)
95% CI [%]	(82,2; 99,9)	(45,4; 74,9)

\* nie uwzględnia pacjentów, którzy w czasie przeprowadzenia analizy cząstkowej oczekiwali na otrzymanie exa-celu oraz pacjentów, którzy otrzymali exa-cel, ale nie kwalifikowali się jeszcze do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Casgevy s.24 [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.01.2025].

Po infuzji exa-cel, 28 z 29 pacjentów, tj, 96,6% (95% CI: 82,2; 99,9) populacji PES osiągnęło VF12 ( $p < 0,0001$  wobec 50% wskaźnika odpowiedzi).

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, analiza pomocnicza wykazała, że 27 uczestników badania, u których potwierdzono brak ciężkich VOC (VF12), stan ten utrzymał się do daty odcięcia danych. Jeden pacjent był wolny od VOC przez ok. 22,7 miesiąca po infuzji exa-celu, a następnie wystąpiło pojedyncze zdarzenie uznane za VOC przez Komitet ds. Oceny Punktu Końcowego (ang. *Endpoint Adjudication Committee, EAC*).

#### *Stężenia hemoglobiny (Hb) i hemoglobiny płodowej (HbF)*

**Tabela 11. Wyniki dotyczące stężeń Hb i HbF w badaniu 121 (data odcięcia danych: 04.2023)**

	Populacja PES (N=29)
<b>Zwiększenie stężenia hemoglobiny całkowitej (Hb)</b>	
<b>W 6.miesiącu:</b>	
n	27
Średnia (SD) [g/dl]	12,7 (1,7)

	Populacja PES (N=29)
<b>W 24.miesiącu:</b>	
n	15
Średnia (SD) [g/dl]	13,1 (1,9)
<b>Odsetek hemoglobiny płodowej (HbF) w stężeniu hemoglobiny całkowitej (Hb)</b>	
<b>W 6.miesiącu:</b>	
n	27
Średnia (SD) [%]	43,1 (6,0)
<b>W 24.miesiącu:</b>	
n	15
Średnia (SD) [%]	42,2 (5,5)

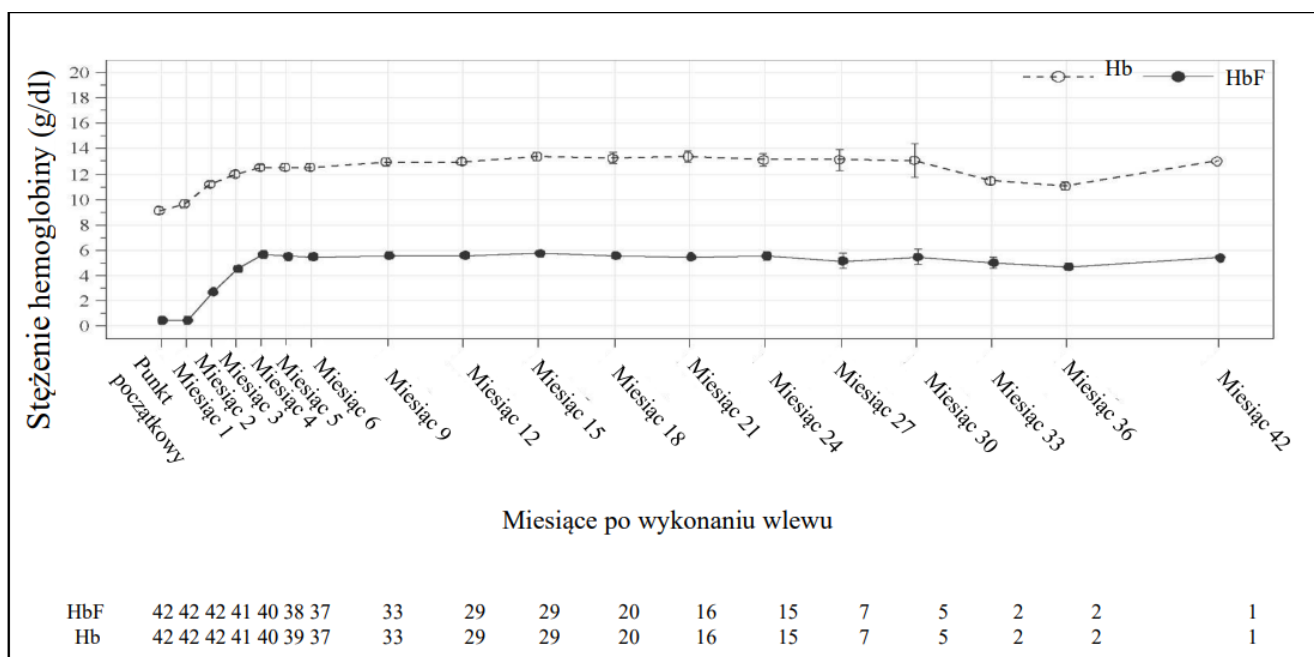
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Casgevy s. 24–25 [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.01.2025].

W populacji FAS średnie poziomy hemoglobiny i hemoglobiny płodowej zwiększyły się do 3. miesiąca po podaniu exa-celu i uległy podtrzymaniu w czasie od 6. do 42. miesiąca. Średni całkowity poziom Hb był równy odpowiednio: 12,0 (SD:1,5), 12,7 (SD:1,7) i 13,1 (SD:1,9) g/dL w 3., 6. i 24. miesiącu.

Średni udział hemoglobiny płodowej (HbF) w hemoglobinie całkowitej (Hb) wyniósł odpowiednio: 37,3% (SD: 9,0), 43,1% (SD: 6,0) i 42,2% (SD: 5,5) w 3., 6. i 24. miesiącu.

U wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES HbF utrzymywała się na poziomie  $\geq 20\%$  Hb przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy.

Poniższy rysunek przedstawia krzywe średnich stężeń hemoglobiny i hemoglobiny płodowej, uzyskanych wśród chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową w badaniu 121, od wartości początkowej do 42. miesiąca.



**Rysunek 2. Średnie stężenia Hb i HbF (g/dl) u pacjentów z SCD od punktu początkowego do 42. miesiąca**

Źródło: ChPL Casgevy s. 25 [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.01.2025].

### 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 Sharma i in. z 2023<sup>12</sup> wynika, iż zaobserwowano klinicznie istotną poprawę przekraczającą progi minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) we wszystkich ocenianych miarach wyników zgłaszanych przez dorosłych pacjentów, chorujących na SCD. Dane przedstawiono dla 17 dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$ –35 lat), którzy byli obserwowani przez  $\geq 16$  miesięcy po infuzji exa-celu.

Na początku badania, średni wynik oceny pacjentów (n=17) w kwestionariuszu EQ-5D-5L US był równy 0,71 (SD: 0,23), a EQ VAS 63,5 (SD: 22,5). Do 6. miesiąca zarówno wskaźnik EQ-5D-5L US, jak i wynik EQ VAS wykazały znaczną poprawę, która utrzymała się do 24. miesiąca. Średnie zmiany w 24. miesiącu (n=8) wyniosły 0,23 (SD:0,20) przy założonym MCID 0,078 i 28,3 (SD: 16,2) przy MCID 7–10.

Całkowity wynik funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej FACT-G uległ poprawie od wartości wyjściowej w 24. miesiącu. Średnia zmiana w 24. miesiącu na podstawie oceny pacjentów (n=8) wyniosła 29,8 (SD: 17,2) dla MCID 3–7. Poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 podskalach (dobrostan fizyczny, społeczny/rodzinny, emocjonalny i funkcjonalny). Wynik funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej – podskali przeszczep szpiku kostnego (BMTS) poprawił się w 6. miesiącu i utrzymywał się do 24. miesiąca. Średnia zmiana w 24. miesiącu (n=8) to 3,9 (SD: 5,7) przy MCID 2–3.

Wszystkie podskale oceny jakości życia dorosłych chorych na anemię sierpowatą (ASCQ-Me), w tym emocjonalne, społeczne, sztywność i wpływ na sen, wykazały klinicznie znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do miesiąca 24. W przypadku podskal związanych z bólem ASCQ-Me oceniających wpływ bólu, częstotliwość epizodów bólu i nasilenie bólu, największą liczbową poprawę zaobserwowano w przypadku częstotliwości epizodów bólu. Średnia zmiana w 24. miesiącu (n=8) wyniosła -22,8 (SD: 8,2), MCID -5.

Poprawę w zakresie skali bólu NRS zaobserwowano w 12. miesiącu i utrzymywała się ona do 24. miesiąca (średnia zmiana w 24. miesiącu (n=8): -1,8 SD: 3,1; MCID -1).

W zaktualizowanych wynikach z 2024 r.<sup>13</sup> potwierdzono istotną klinicznie poprawę w zakresie wszystkich ocenianych miar wyników dotyczących jakości życia. Do 6. miesiąca zaobserwowano znaczną poprawę, która utrzymywała się do 36. miesiąca, w zakresie EQ-5D-5L US (n=14; średnia [SD]: 0,12 [0,16]; MCID: 0,078) i EQ VAS (n=14; średnia [SD]: 26,8 [22,0]; MCID: 7–10).\

Średnie wyniki FACT-G poprawiły się od wartości wyjściowej w 36. miesiącu (n=14; 24,3 [23,4], MCID: 3–7), przy czym poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 podskalach (dobrostan fizyczny, społeczny/rodzinny, emocjonalny, funkcjonalny). Średnie wyniki BMTS poprawiły się do 6. miesiąca i utrzymywały się do 36. miesiąca (n=14; 5,1 [6,4], MCID: 2–3).

Wszystkie podskale ASCQ-Me z wyjątkiem sztywności wykazały klinicznie znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do 36. miesiąca.

W przypadku podskal związanych z bólem największa poprawa dotyczyła częstotliwości epizodów bólu (n=14; średnia [SD]: -21,1 [6,4], MCID: -5). Poprawę bólu w skali NRS zaobserwowano do 6. miesiąca i utrzymywała się ona do 36. miesiąca (n=14; średnia [SD]: -1,9 [2,2], MCID: -1).

W przypadku nastolatków poprawę w skali EQ-5D-Y VAS zaobserwowano do 12. miesiąca, która utrzymywała się do 24. miesiąca (n=6; średnia [SD]: 11,2 [26,6]). Średni całkowity wynik PedsQL poprawił się do 3. miesiąca i utrzymywał się do 24. miesiąca (n=5; 27,4 [16,8], MCID: 4,36), z konsekwentną poprawą w domenach i poddomenach, w tym w zakresie funkcjonowania fizycznego i zdrowia psychospołecznego. W przypadku nastolatków poprawa bólu w zakresie NRS utrzymywała się do 24. miesiąca (n=7; średnia [SD]: -0,9 [0,7], MCID: -1).

## **Analiza zastępczych punktów końcowych**

*Odsetek pacjentów wolnych od hospitalizacji z powodu ciężkich VOCs przez  $\geq 12$  kolejnych miesięcy po infuzji exa-cel (HF12)*

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Casgevy, HF12 został potwierdzony u wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES po infuzji exa-cel (95% CI: 88,1, 100,0;  $p < 0,0001$  w porównaniu z 50% wskaźnikiem odpowiedzi). Oznacza to, iż żaden z pacjentów PES nie wymagał hospitalizacji związanej z wystąpieniem ciężkiego przełomu naczyniowo-okluzyjnego w ciągu co najmniej 12 kolejnych miesięcy po przyjęciu leku Casgevy.

<sup>12</sup> A.Sharma et al., *Improvements in Health-Related Quality of Life after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Severe Sickle Cell Disease*. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 4999. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190203>.

<sup>13</sup> A.Sharma et al., *Health-Related Quality-of-Life Improvements after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Severe Sickle Cell Disease*, Blood 2024; 144 (Supplement 1): 7453. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-204112>.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

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

### Główne badanie rejestracyjne 121 (NCT03745287)

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:  $\beta$ -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 odcięcia danych (16.04.2023 r.) do badania 121 włączono 63 osoby z SCD, u 58 osób rozpoczęło mobilizację, a 43 pacjentom z SCD podano exa-cel. Czterech pacjentów nie przyjęło jeszcze leku. Mediana dawki exa-cel wyniosła  $4,0$  (zakres:  $2,9; 4,4$ )  $\times 10^6$  komórek CD34+/kg m.c. Mediana czasu trwania obserwacji po infuzji exa-cel wynosiła  $17,5$  (zakres:  $1,2; 46,2$ ) miesiąca u pacjentów z SCD.

Jedenastu chorych przerwało udział w badaniu po rozpoczęciu mobilizacji i przed rozpoczęciem kondycjonowania, z powodu: nieodpowiedniego pobrania komórek (6 uczestników), niespełniania kryteriów kwalifikacji (1 uczestnik); nieprzestrzegania warunków badania (ang. *non-compliance*) (1 uczestnik); wycofania zgody (2 uczestników) i innych powodów niezgłoszonych jako AE (1 uczestnik).

Zastosowanie produktu leczniczego Casgevy było poprzedzone mobilizacją komórek we krwi obwodowej z użyciem pteryksaforu w monoterapii u pacjentów z SCD, po której wykonywano aferezę oraz kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu. Infuzja exa-cel w badaniu miała miejsce między 48 godzinami, a 7 dniami po zakończeniu kondycjonowania mieloablacyjnego busulfanem. Dlatego też zdarzenia niepożądane zastosowania busulfanu obserwuje się również po infuzji exa-cel. W związku z tym, w EPAR Casgevy przedstawiono, zarówno zdarzenia związane z zastosowaniem busulfanu oraz ocenianej substancji czynnej.

Busulfan ma dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa oraz liczne istotne zagrożenia, w tym: przedłużoną mielosupresję (np. niedokrwistość, małopłytkowość; 100% pacjentów w badaniach RCT) i naczyniowo-okluzyjną chorobę wątroby (częstość występowania w badaniach RCT 7–12%). Częste działania niepożądane ( $\geq 10\%$  przypadków w badaniach RCT) obejmują:

- infekcje i infestacje, tj. reaktywacja wirusa cytomegalii lub wirusa Epstein-Barr, infekcja bakteryjna, zakażenie wirusowe;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, tj. neutropenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, pancytopenia;
- zaburzenia układu odpornościowego, tj. reakcje alergiczne;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania, tj. anoreksja, hipomagnezemia;
- zaburzenia psychiczne, tj. lęk, bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego, tj. ból głowy, zawroty głowy;
- zaburzenia serca, tj. tachykardia;
- zaburzenia naczyniowe, tj. nadciśnienie tętnicze, zakrzepica;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, tj. duszność, krwawienie z nosa;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, tj. powiększenie wątroby;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, tj. wysypka, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, tj. ból pleców;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych, tj. krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, tj. osłabienie, dreszcze, gorączka;
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, tj. zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W momencie odcięcia danych, tj. 06.09.2022 r. (N=35), 1 pacjent zmarł z przyczyn, które zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane z exa-celem. Nie wystąpiły żadne inne zgony, ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. U wszystkich 35 (100,0%) pacjentów z SCD wystąpił co najmniej 1 AE po infuzji exa-celu. 35 (100%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z busulfanem. AE prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem potwierdzono u 12 (34,3%) uczestników

badania 121. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia wystąpiły u 34 (97,1%) pacjentów, w tym u 34 (97,1%) zostały one uznane za prawdopodobnie powiązane lub powiązane z busulfanem. Siedmiu (20,0%) pacjentów zgłosiło AE  $\geq 3$ . stopnia uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem. SAE wystąpiły u 14 (40,0%) pacjentów, w tym u 4 (11,4%) pacjentów SAE uznanych za prawdopodobnie związanych lub związane z busulfanem, a u 4 (20,0%) badanych związanych z exa-celem.

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia występujące u  $>20\%$  pacjentów z SCD to m.in.: zapalenie jamy ustnej (60%), zmniejszenie liczby płytek krwi (54,3%), gorączka neutropeniczna (48,6%), zmniejszenie liczby neutrofilii (45,7%), zmniejszony apetyt (45,7%) niedokrwistość (22,9%), małopłytkowość (20%), neutropenia (20%), zmniejszenie liczby białych krwinek i limfocytów CD4 (po 14,3%). Większość tych zaburzeń to AE, które występują podczas kondycjonowania busulfanem i wystąpiły w ciągu pierwszych 6 miesięcy po infuzji exa-celu i kondycjonowaniu mieloablacyjnym.

W dniu odcięcia danych – 16 kwietnia 2023 r. (N=43), trzynastu chorych na SCD (30,2%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które zostało uznane za prawdopodobnie związane lub związane z ocenianym lekiem.

23 z 43 (53,5%) pacjentów doświadczyło AE w postaci gorączki neutropenicznej, z których u 20 (46,5%) było to zdarzenie stopnia 3. lub 4., jednak żadne z nich nie zostało uznane jako związane z exa-celem.

AE związane z infekcją wystąpiły u 28 z 43 (65,1%) uczestników badania 121. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zakażeniem ( $\geq 10\%$  badanych) były: COVID-19 (25,6%), kandydoza jamy ustnej (18,6%), infekcja górnych dróg oddechowych (14,0%) i zapalenie płuc (11,6%). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 10 (23,3%) pacjentów, a SAE związane z infekcją u 9 (20,9%). Żadne z AE związanych z infekcją nie zostało uznane za związane lub prawdopodobnie związane z exa-celem. Nie stwierdzono związku między częstością występowania AE związanych z infekcją, a czasem do wszczęcia neutrofilii.

Wśród chorych na SCD (N=43) odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem wyniósł 41,9%. AE związane z krwawieniem stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 3 (7,0%) pacjentów. Najczęstsze ( $\geq 10\%$  przypadków) to krwawienie z nosa (18,6%). Mediana czasu trwania krwawień wynosiła 3 (zakres: 1; 126) dni. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem nie zostało uznane za związane lub prawdopodobnie związane z exa-celem. Nie stwierdzono również związku między częstością występowania krwawień a czasem do wszczęcia płytek krwi.

W momencie odcięcia danych (16.04.2023 r.) do długoterminowej obserwacji w badaniu 131 zakwalifikowane 36 uczestników (23 z badania 111 i 13 z badania 121). Całkowity czas obserwacji tych pacjentów był równy od 23,2 do 51,1 miesiąca po podaniu exa-celu. Podczas długoterminowej obserwacji nie doszło do żadnego zgonu. Jeden pacjent doświadczył SAE – norowirusowego zapalenia żołądka i jelit. Zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z żadnym z leków. U żadnego chorego po 24. miesiącu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z powikłaniami SCD, powstawaniem złośliwych zmian nowotworowych z nowymi lub pogarszającymi się zaburzeniami hematologicznymi.

Zgodnie z informacjami w EPAR Casegevy, częstość występowania i profil zdarzeń niepożądanych od podania exa-celu do 24. miesiąca, były zgodne z tymi, które występują po kondycjonowaniu mieloablacyjnym busulfanem, autologicznym HSCT i chorobą podstawową (SCD).

Krótkoterminowe bezpieczeństwo exa-celu wydaje się być 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  $\beta$ -talasemią (TDT) i ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD);
- wyników badania opartego na danych z rejestru, w scharakteryzowaniu długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zależną od przetoczeń  $\beta$ -talasemią (TDT) i ciężką chorobą sierpowatokrwinkową (SCD).



## Działania niepożądane wg ChPL Casgevy

Działania niepożądane zestawiono z podziałem według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest definiowana następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 12. 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 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)	Zapalenie jelita grubego Niestrawność Krwawienie z dziąseł Refluks żołądkowo-przełykowy Krwawe wymioty Zapalenie przełyku Dysfagia Stan zapalny żołądka i jelit Hematochezja

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
	Biegunka Zaparcie Zapalenie żołądka	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 Krwik podskórny Otarcia skóry Rany na skórze

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie ChPL Casgevy s. 12–13 [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.01.2025].

**Tabela 13. 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	–	Limfohistocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	Hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	–	Ból głowy Parestezje
Zaburzenia serca	–	Częstoskurcz

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
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](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  $\geq 50 \times 10^9/l$  w 3 kolejnych pomiarach u pacjentów z SCD, wykonanych w 3 różnych dniach po infuzji produktu leczniczego Casgevy bez stosowania przetoczeń płytek krwi w okresie 7 dni. U wszystkich pacjentów osiągnięto odbudowanie populacji płytek krwi. W badaniu 121 mediana czasu do odbudowania populacji płytek krwi u pacjentów z SCD (N=43) wyniosła 35 (zakres: 23; 126) dni. Mediana czasu do odbudowania populacji płytek krwi wyniosła 44,5 (zakres: 23; 81) dnia u młodzieży oraz 32 (zakres: 23; 126) dni u dorosłych.

Nie zaobserwowano powiązania pomiędzy zdarzeniami w postaci krwawień a czasem do odbudowania populacji płytek krwi po leczeniu z użyciem produktu leczniczego Casgevy.

Odbudowanie populacji granulocytów obojętnochłonnych definiowano jako bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) na poziomie  $\geq 500$  komórek/ $\mu l$  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 121 mediana czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów z SCD (N=43) wyniosła 27 (zakres: 15; 40) dni. Mediana czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych wyniosła 28 (zakres: 24; 40) dni u młodzieży oraz 26 (zakres: 15; 38) dni u dorosłych.

Nie zaobserwowano powiązania pomiędzy występowaniem zakażeń, a czasem do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych.

#### Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Casgevy

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>14</sup>, na dzień 03.02.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Casgevy.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>15</sup> na dzień 03.02.2025 r. odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania Casgevy. Odnotowano 2 przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). 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.

W bazie EudraVigilance<sup>16</sup> do dnia 03.02.2025 r. odnotowano 1 zgłoszenie dotyczące stosowania eksagamglogenu autotemcelu. Odnotowane działanie niepożądane dotyczyło zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

<sup>14</sup> URPL <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 03.02.2025].

<sup>15</sup> 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].

<sup>16</sup> EudraVigilance <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 03.02.2025].

W bazie VigiAccess<sup>17</sup> prowadzonej przez WHO, na dzień 03.02.2025 r., odnaleziono 5 zgłoszeń o działaniach niepożądanych eksagamglotenu 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

Po infuzji exa-cel, 28 z 29 pacjentów, tj, 96,6% (95% CI: 82,2; 99,9) populacji PES osiągnęło VF12 ( $p < 0,0001$  wobec 50% wskaźnika odpowiedzi). U 27 uczestników badania, u których potwierdzono brak ciężkich VOC (VF12), stan ten utrzymał się do daty odcięcia danych. Jeden pacjent był wolny od VOC przez ok. 22,7 miesiąca po infuzji exa-celu, a następnie wystąpiło pojedyncze zdarzenie uznane za VOC.

Ze wstępnych danych dotyczących jakości życia wynika, iż zaobserwowano klinicznie istotną poprawę przekraczającą progi minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) we wszystkich ocenianych miarach wyników zgłaszanych przez dorosłych pacjentów, chorujących na SCD. Na początku badania, średni wynik oceny pacjentów ( $n=17$ ) w kwestionariuszu EQ-5D-5L US był równy 0,71 (SD: 0,23), a EQ VAS 63,5 (SD: 22,5). Do 6. miesiąca zarówno wskaźnik EQ-5D-5L US, jak i wynik EQ VAS wykazały znaczną poprawę, która utrzymała się do 24. miesiąca. Średnie zmiany w 24. miesiącu ( $n=8$ ) wyniosły 0,23 (SD:0,20) przy założonym MCID 0,078 i 28,3 (SD: 16,2) przy MCID 7–10. FACT-G uległ poprawie od wartości wyjściowej w 24. miesiącu. Średnia zmiana w 24. miesiącu na podstawie oceny pacjentów ( $n=8$ ) wyniosła 29,8 (SD: 17,2) dla MCID 3–7. Wynik funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej – podskali przeszczep szpiku kostnego (BMTS) poprawił się w 6. miesiącu i utrzymywał się do 24. miesiąca. Średnia zmiana w 24. miesiącu ( $n=8$ ) to 3,9 (SD: 5,7) przy MCID 2–3. Wszystkie podskale oceny jakości życia dorosłych chorych na anemię sierpowatą (ASCQ-Me) wykazały klinicznie znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do miesiąca 24. Średnia zmiana w 24. miesiącu ( $n=8$ ) wyniosła -22,8 (SD: 8,2), MCID -5. Poprawę w zakresie skali bólu NRS zaobserwowano w 12. miesiącu i utrzymywała się ona do 24. miesiąca (średnia zmiana w 24. miesiącu ( $n=8$ ): -1,8 SD: 3,1; MCID -1).

W zaktualizowanych wynikach z 2024 r. potwierdzono istotną klinicznie poprawę w zakresie wszystkich ocenianych miar wyników dotyczących jakości życia. Do 6. miesiąca zaobserwowano znaczną poprawę, która utrzymywała się do 36. miesiąca, w zakresie EQ-5D-5L US ( $n=14$ ; średnia [SD]: 0,12 [0,16]; MCID: 0,078) i EQ VAS ( $n=14$ ; średnia [SD]: 26,8 [22,0]; MCID: 7–10). Średnie wyniki FACT-G poprawiły się od wartości wyjściowej w 36. miesiącu ( $n=14$ ; 24,3 [23,4], MCID: 3–7), przy czym poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 podskalach (dobrostan fizyczny, społeczny/rodzinny, emocjonalny, funkcjonalny). Średnie wyniki BMTS poprawiły się do 6. miesiąca i utrzymywały się do 36. miesiąca ( $n=14$ ; 5,1 [6,4], MCID: 2–3). Wszystkie podskale ASCQ-Me z wyjątkiem sztywności wykazały klinicznie znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do 36. miesiąca. W przypadku podskal związanych z bólem największa poprawa dotyczyła częstotliwości epizodów bólu ( $n=14$ ; średnia [SD]: -21,1 [6,4], MCID: -5). Poprawę bólu w skali NRS zaobserwowano do 6. miesiąca i utrzymywała się ona do 36. miesiąca ( $n=14$ ; średnia [SD]: -1,9 [2,2], MCID: -1). W przypadku nastolatków poprawę w skali EQ-5D-Y VAS zaobserwowano do 12. miesiąca, która utrzymywała się do 24. miesiąca ( $n=6$ ; średnia [SD]: 11,2 [26,6]). Średni całkowity wynik PedsQL poprawił się do 3. miesiąca i utrzymywał się do 24. miesiąca ( $n=5$ ; 27,4 [16,8], MCID: 4,36), z konsekwentną poprawą w domenach i poddomenach, w tym w zakresie funkcjonowania fizycznego i zdrowia psychospołecznego. W przypadku nastolatków poprawa bólu w skali NRS utrzymywała się do 24. miesiąca ( $n=7$ ; średnia [SD]: -0,9 [0,7], MCID: -1).

HF12 został potwierdzony u wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES po infuzji exa-cel (95% CI: 88,1, 100,0;  $p < 0,0001$  w porównaniu z 50% wskaźnikiem odpowiedzi). Oznacza to, iż żaden z pacjentów PES nie wymagał hospitalizacji związanej z wystąpieniem ciężkiego przełomu naczyniowo-okluzyjnego w ciągu co najmniej 12 kolejnych miesięcy po przyjęciu leku Casgevy.

W populacji FAS średnie poziomy hemoglobiny i hemoglobiny płodowej zwiększyły się do 3. miesiąca po podaniu Exa-celu i uległy podtrzymaniu w czasie od 6. do 42. miesiąca. Średni całkowity poziom Hb był równy odpowiednio: 12,0 (SD:1,5), 12,7 (SD:1,7) i 13,1 (SD:1,9) g/dL w 3., 6. i 24. miesiącu. Średni udział hemoglobiny płodowej (HbF) w hemoglobinie całkowitej (Hb) wyniósł odpowiednio: 37,3% (SD: 9,0), 43,1% (SD: 6,0) i 42,2% (SD: 5,5) w 3., 6. i 24. miesiącu. U wszystkich 29 (100%) pacjentów populacji PES HbF utrzymywała się na poziomie  $\geq 20\%$  Hb przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy.

<sup>17</sup> VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp:03.02.2025].

---

### Wnioski z oceny bezpieczeństwa

Zastosowanie produktu leczniczego Casgevy było poprzedzone mobilizacją komórek we krwi obwodowej z użyciem pleryksaforu, po której wykonywano aferezę oraz kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu. Busulfan ma dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa oraz liczne istotne zagrożenia, w tym: przedłużoną mielosupresję (np. niedokrwistość, małopłytkowość) i naczyniowo-okluzyjną chorobę wątroby.

W momencie odcięcia danych, tj. 06.09.2022 r. (N=35), 1 pacjent zmarł z przyczyn, które zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane z exa-celem. Nie wystąpiły żadne inne zgony, ani zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. U wszystkich 35 (100,0%) pacjentów z SCD wystąpiło co najmniej 1 AE po infuzji exa-celu. 35 (100%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego AE związanego z busulfanem. AE prawdopodobnie związane lub związane z exa-celem potwierdzono u 12 (34,3%) uczestników badania 121. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia wystąpiły u 34 (97,1%) pacjentów, w tym u 34 (97,1%) zostały one uznane za prawdopodobnie powiązane lub powiązane z busulfanem. Siedmiu (20,0%) pacjentów zgłosiło AE  $\geq 3$ . stopnia uznane za prawdopodobnie związane lub związane z exa-cel. SAE wystąpiły u 14 (40,0%) pacjentów, w tym u 4 (11,4%) pacjentów SAE uznanych za prawdopodobnie związanych lub związanych z busulfanem, a u 4 (20,0%) badanych związanych z exa-celem.

W dniu odcięcia danych – 16 kwietnia 2023 r. (N=43), trzynastu chorych na SCD (30,2%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które zostało uznane za prawdopodobnie związane lub związane z ocenianym lekiem.

W momencie odcięcia danych (16.04.2023 r.) do długoterminowej obserwacji w badaniu 131 zakwalifikowane 36 uczestników (23 z badania 111 i 13 z badania 121). Jeden pacjent doświadczył SAE – norowirusowego zapalenia żołądka i jelit. Zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z żadnym z leków. U żadnego chorego po 24. miesiącu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z powikłaniami SCD, powstawaniem złośliwych zmian nowotworowych z nowymi lub pogarszającymi się zaburzeniami hematologicznymi.

## 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 jedynie koszty substancji czynnych: eksagamglogenu autotemcelu, pleryksaforu 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)<sup>18</sup>. 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 pleryksafor i busulfan będą przyjmowane zgodnie z dawkowaniem w głównym badaniu rejestracyjnym, przedstawionym w EPAR Casgevy:
  - pleryksafor 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 03.10.2023 r. wynoszącego 2,8330 PLN za 1 CAD (Tabela nr 023A/NBP/2024 z dnia 04.02.2025 r.)<sup>19</sup>.
- Koszt jednostkowy pleryksaforu 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.<sup>20</sup>

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 14. Dane wejściowe do oszacowania kosztów – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
<b>exa-cel</b>		
Średni kurs NBP za 1 CAD [PLN]	2,8330	Tabela nr 023/A/NBP/2025 z dnia 04.02.2025 r.
Cena za 1 podanie [CAD]	2 800 000	Rekomendacja refundacyjna CDA-AMC

<sup>18</sup> Canadian Journal of Health Technologies, *Reimbursement Recommendation Exagamglogene Autotemcel (Casgevy): For the treatment of patients 12 years of age and older with sickle cell disease with recurrent vaso-occlusive crises*, January 2025 Volume 5 Issue 1, [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0830\\_Casgevy\\_FINAL\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0830_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf) [dostęp: 04.02.2025].

<sup>19</sup> Narodowy Bank Polski, Kursy średnie walut obcych – tabela A, Tabela nr 023/A/NBP/2025 z dnia 2025-02-04 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 04.02.2025].

<sup>20</sup> 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].

Założenie	Wartość	Źródło
<b>pleryksafor</b>		
Dawka zalecana na podanie [mg]	14,4 mg	EPAR Casgevy
Liczba podań w cyklu	1	EPAR Casgevy
Czas trwania cyklu [dni]	1	EPAR Casgevy
Cena za mg [PLN]	450,86	Obwieszczenie MZ
<b>busulfan</b>		
Dawka zalecana na podanie [mg]	192 mg	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 15. Oszacowanie kosztu leku Casgevy**

Substancja czynna	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Cena za 1 podanie [PLN]
<b>exa-cel</b>	1	1	<b>7 932 400,00</b>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 16. Oszacowanie kosztu leku Casgevy – wariant minimalny, średni i maksymalny**

Wariant	Koszt terapii [PLN]
Minimalny (-20% ceny Casgevy)	6 345 920,00
<b>Średni</b>	<b>7 932 400,00</b>
Maksymalny (+20% ceny Casgevy)	9 518 880,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 17. Oszacowanie kosztów zastosowania busulfanu (kondycjonowanie mieloablacyjne) i 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
<b>busulfan</b>	192	1	4	768	1,89	1 451,52
<b>pleryksafor</b>	14,4	1	1	14,4	450,86	6 492,38

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 18. Oszacowanie kosztów terapii exa-celem oraz substancjami wykorzystywanymi do mobilizacji komórek i kondycjonowania mieloablacyjnego, tj. pleryksaforu i busulfanu**

Wariant	Nazwa substancji	Koszt terapii [PLN]	Całkowity koszt interwencji [PLN]
<b>Minimalny</b>	exa-cel	6 345 920,00	6 353 863,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
<b>Średni</b>	exa-cel	7 932 400,00	<b>7 940 343,90</b>
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	
<b>Maksymalny</b>	exa-cel	9 518 880,00	9 526 823,90
	busulfan	1 451,52	
	pleryksafor	6 492,38	

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:

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

### 7.3 Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

### 7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Casgevy/ eksagamglogenu autotemcelu we wskazaniu: 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), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 28.03.2024 roku, a zaktualizowano 04.02.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6. 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/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 2 analizy HTA dla leku Casgevy, opublikowane przez CDA-AMC (Kanada) i HAS (Francja).

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Canada's Drug and Health Technology Agency, (CDA-AMC) 2025	<u>Populacja</u> : pacjenci w wieku 12 lat i starsi z niedokrwistością sierpowatokrwinkową z nawracającymi przełomami naczyniowo-okluzyjnymi. <u>Typ analizy</u> : CUA (model Markova).	Exa-cel vs SOC (hydroksymocznik, transfuzje krwi, terapia chelatująca żelazo)	<b>Analiza podstawowa</b> <b>Analiza podstawowa</b> Exa-cel vs SOC <u>Efekty zdrowotne</u> Inkrementalne QALY: 16,46. <u>Koszty całkowite</u> Inkrementalne koszty: 1 913 894 CAD (≈ 5 422 061 PLN*).



Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p><b>Kanada</b>  <a href="https://www.cdca-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG08_30_Casgev_FINAL_Recommendation.pdf">https://www.cdca-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG08_30_Casgev_FINAL_Recommendation.pdf</a></p>	<p><b>Perspektywa:</b> kanadyjski płatnik opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych.</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni (78 lat).</p> <p><b>Źródła danych klinicznych:</b> Exa-cel: Badanie CLIMB-121, SOC: skuteczność na podstawie danych z badania CLIMB-121.</p> <p><b>Próg opłacalności:</b> 50 000 CAD/QALY.</p>		<p><b>ICUR:</b> 116 300 CAD/QALY (≈ 329 478 PLN*/QALY).</p> <p>Na podstawie analizy sponsora, wymagana obniżka ceny wynosi ok. 39%, aby exa-cel został uznany za opłacalny przy progu wynoszącym 50 000 CAD/QALY. Prawie cały (99%) przyrost QALY przewidziany w modelu sponsora pochodzi z ekstrapolacji. Jeśli wielkość korzyści zdrowotnych między exa-cel a SOC i kosztów jest mniejsza niż oszacowana przez sponsora, konieczna może być większa obniżka ceny.</p>
<p><b>Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2024</b>  <a href="https://www.has-sante.fr/uploader/docs/application/pdf/2024-11/casgev_16072024_avis_economique.pdf">https://www.has-sante.fr/uploader/docs/application/pdf/2024-11/casgev_16072024_avis_economique.pdf</a></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci w wieku 12 lat i starsi z nawracającymi przełomami naczyńowo-okluzyjnymi, kwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC) i dla których nie jest dostępny dawca dopasowany pod względem HLA.</p> <p><b>Typ analizy:</b> CUA wraz z CEA (model Markova z 3 stanami zdrowia: pacjenci wyleczeni z SCD bez VOCs, pacjenci z ciężką SCD z nawracającymi VOCs, śmierć).</p> <p><b>Perspektywa:</b> francuski system ochrony zdrowia.</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 45 lat i 60 lat dla analiz wrażliwości.</p> <p><b>Źródła danych klinicznych:</b> Badanie CLIMB-121</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 2,5% do 30 lat, a następnie 1,5%, dla analiz wrażliwości: 0% (ICER -60,7%), 4,5% (ICER +82,6%), 1,2% (ICER -34,5%)</p> <p><b>Próg opłacalności:</b> 193 000 EUR/QALY.</p>	<p>Exa-cel vs SOC (hydroksymocznik, transfuzje krwi, terapia chelatująca żelazo)</p>	<p><b>Analiza podstawowa</b>  Exa-cel vs SOC  <b>Efekty zdrowotne:</b>  Exa-cel: 21,88 QALY; 20,75 LY.  SOC: 14,49 QALY; 26,05 LY.  Inkrementalne QALY, LY: 7,4; 5,3.  <b>Koszty całkowite</b>  Exa-cel: 2 112 884 EUR (≈ 8 926 724 PLN<sup>^</sup>).  SOC: 812 526 EUR (≈ 3 432 841 PLN<sup>^</sup>).  Inkrementalne koszty: 1 300 358 (≈ 5 493 883 PLN<sup>^</sup>).  <b>ICUR:</b> 175 918 EUR/QALY (≈ 743 236 PLN*/QALY).  <b>ICER:</b> 245 351 EUR/LY (≈ 1 036 583 PLN*/LY).</p> <p><b>Analiza wrażliwości</b>  <b>Analiza probabilistyczna:</b>  Prawdopodobieństwo skuteczności modelu exa-cel przy gotowości do zapłaty wynoszącej 193 000 EUR/QALY zostało osiągnięte na poziomie 80%.</p> <p><b>Analiza deterministyczna:</b>  Parametry o największym wpływie na wyniki to :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowny punkt końcowy, związany z ICUR wynoszącym 165 355 EUR/QALY (≈ 698 608 PLN*/QALY) dla dolnej granicy (-6%) i 232 726 EUR/QALY (≈ 983 244 PLN*/QALY) dla górnej granicy (+32%);</li> <li>• użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z nawracającymi VOCs, związane z ICUR w wysokości 210 256 EUR/QALY (≈ 888 311 PLN*/QALY) dla dolnej granicy (+20%) i 151 221 EUR/QALY (≈ 638 894 PLN*/QALY) dla górnej granicy (-14%);</li> <li>• użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów bez nawracających VOCs, związane z ICUR w wysokości 155 966 EUR/QALY (≈ 658 941 PLN*/QALY) dla dolnej granicy (-11%) i 201 722 EUR/QALY (≈ 852 255 PLN*/QALY) dla górnej granicy (+15%).</li> </ul> <p><b>Analiza scenariuszowa:</b>  Przedstawiono szereg analiz wrażliwości z zastosowaniem różnych scenariuszy, w których ICUR wynosił od 69 095 EUR/QALY (≈ 291 919 PLN*/QALY) do 321 178 EUR/QALY (≈ 1 356 945 PLN*/QALY).  Wg HAS wyniki są obarczone znaczną niepewnością ze względu na niepewności związane z rzeczywistym utrzymaniem się efektów zdrowotnych. Włączenie Casgevy do koszyka terapii refundowanych spowoduje wzrost wydatków o ok. 123%.</p>

\* Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 04.02.2025 r., wynoszącym: 1,00 CAD = 2,8330 PLN; 023/A/NBP/2025.

<sup>^</sup> Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 04.02.2025 r., wynoszącym: 1,00 EUR = 4,2249 PLN; 023/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 16,46 QALY, inkrementalne koszty na ok. 1,9 mln CAD (ok. 5,4 mln PLN), a inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) na ok. 116 tys. CAD/QALY (ok. 330 tys. PLN/QALY). Według kanadyjskiej Agencji lek Casgevy wymagałby obniżenia ceny o 39%, aby uznać go za opłacalny przy proggu opłacalności wynoszącym 50 000 CAD/QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne. Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny.

We francuskiej analizie zamieszczonej na stronie HAS inkrementalne (Exa-cel vs SOC) QALY wyniosło 7,4, a LY 5,3. Inkrementalne koszty oszacowano na ok. 1,3 mln EUR (ok. 5,5 mln PLN), a ICUR i ICER odpowiednio: ok. 176 tys. EUR/QALY (ok. 734 tys. PLN/QALY) i 245 tys. EUR/LY (ok. 1 mln PLN/LY). Jednocześnie w analizie wskazano, iż wyniki są obarczone znaczną niepewnością związaną z rzeczywistym utrzymaniem się korzyści zdrowotnych. Ponadto oszacowano, że włączenie leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii (lek Casgevy) spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 123%.

## 7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Casgevy/ eksagamglogenu autotemcelu we wskazaniu: 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), 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/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.03.2024 r., a zaktualizowano w dniu 04.02.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Casgevy*, *CTX001* i *exagamglogene autotemcel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo oraz informacje o 3 trwających ocenach i 1 odstąpieniu od oceny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2025</b> Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11249">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11249</a>	Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.	W trakcie	<b>Przewidywana data publikacji wyników:</b> 17 lipca 2024 r. Przewiduje, że temat będzie ważny dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, zleceniodawców i zdrowia publicznego, aby zapewnić korzyści kliniczne, wyeliminować nierówności w stosowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS.

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p><b>All Wales Medicine Strategy Group, (AWMSG) 2025</b>  <b>Walia</b>  <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/exagam-glogene-autotemcel-ctx0011/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/exagam-glogene-autotemcel-ctx0011/</a></p>	<p>Leczenie choroby sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z nawracającymi VOC, którzy mają genotyp <math>\beta S/\beta S</math>, <math>\beta S/\beta +</math> lub <math>\beta S/\beta 0</math>, dla których nie jest dostępny dawca hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC) dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA).</p>	<p>Odstąpiono od oceny</p>	<p>Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie oceny NICE.</p>
<p><b>Canada's Drug and Health Technology Agency, (CDA-AMC) 2025</b>  <b>Kanada</b>  <a href="https://www.cadth.ca/exag-amglogene-autotemcel-0">https://www.cadth.ca/exag-amglogene-autotemcel-0</a></p>	<p>Leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową z nawracającymi przełomami naczyńiowo-okluzyjnymi.</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Kanadyjska Agencja Leków (CDA-AMC) zaleca, aby lek Casgevy podlegał refundacji w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej z nawracającymi przełomami naczyńiowo-okluzyjnymi, jeśli spełnione zostaną określone warunki.</p> <p>Casgevy powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest wykorzystywany przez hematologa z doświadczeniem w leczeniu SCD, jeśli nie jest to ponowne podanie (podanie jednorazowe) oraz pod warunkiem redukcji ceny leku Casgevy.</p> <p>Argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Charakterystyczną cechą kliniczną SCD jest obecność VOCs, czyli epizodów nagłego, silnego bólu. Istnieje zapotrzebowanie na skuteczne metody leczenia pacjentów z ciężką SCD, którzy często doświadczają powtarzających się VOCs.</li> <li>Dowody z badania klinicznego wykazały, że większość pacjentów nie doświadczyła rozległych przełomów przez 12 kolejnych miesięcy podczas obserwacji. W długoterminowym badaniu obserwacyjnym większość z tych pacjentów nadal była wolna od ciężkich VOCs.</li> <li>Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych, przeprowadzonej przez CDA-AMC, Casgevy nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w publicznej cenie katalogowej. W związku z tym wymagana jest obniżka ceny.</li> <li>W oparciu o publiczne ceny katalogowe szacuje się, że Casgevy będzie kosztować ok. 59 mln CAD w ciągu najbliższych 3 lat. Jednakże, rzeczywisty wpływ na budżet będzie zależał od liczby pacjentów, którzy otrzymają lek Casgevy, na którą wpływ będzie miała liczba wyspecjalizowanych ośrodków.</li> </ul>
<p><b>Zorginstituut Nederland Holandia 2024</b>  <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis</a></p>	<p>Ciężka niedokrwistość sierpowatokrwinkowa u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z nawracającymi przełomami naczyńiowo-okluzyjnymi, u których odpowiedni jest przeszczep HSC, a nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem HLA.</p>	<p>W trakcie.</p>	<p>Lek na liście blokady na drogie leki.</p> <p>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.</p>

Organizacja	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<p><b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b> <b>Francja</b> <b>2024</b></p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3541918/fr/casgevy-exagamlogene-autotemcel-drepanocytose-severe-chez-les-patients-ages-de-plus-de-12-ans#ancreDocAss">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3541918/fr/casgevy-exagamlogene-autotemcel-drepanocytose-severe-chez-les-patients-ages-de-plus-de-12-ans#ancreDocAss</a></p>	<p>Ciężka niedokrwistość sierpowatokrwinkowa u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>	<p>Rekomendacja refundacyjna dotyczy wyłącznie leczenia ciężkiej niedokrwistości sierpowatokrwinkowej u pacjentów w wieku od 12 do 35 lat, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, pomimo stosowanego leczenia hydroksymocznikiem, kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, dla których nie jest dostępny dawca spokrewniony w układzie HLA i których nasilenie choroby ustalono na podstawie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowania przetoczeń przez co najmniej 6 miesięcy i w przypadku nawracających przełomów naczyniowo-okluzyjnych (populacja pediatryczna i dorosłych),</li> </ul> <p>oraz/lub,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymywanie się przełomów naczyniowo-okluzyjnych wymagających konwencjonalnej hospitalizacji w ciągu jednego roku (<math>\geq 2</math> epizody/rok lub <math>\geq 1</math> epizod/rok wymagający przetoczenia) (wyłącznie populacja dorosłych).</li> </ul> <p>Komisja uzależnia utrzymanie decyzji od ponownej oceny w ciągu maksymalnie 3 lat, na podstawie wymaganych dodatkowych wyników.</p> <p>Z uwagi na niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa oraz szczególny charakter leczenia tej rzadkiej choroby, Komisja zaleca, aby decyzja o leczeniu lekiem Casgevy :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• była podejmowana podczas wielodyscyplinarnych spotkań konsultacyjnych w ośrodkach referencyjnych, posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia SCD. Regularna obserwacja pacjentów w jednym z tych ośrodków jest niezbędna do zapewnienia skuteczności leczenia i monitorowania jego tolerancji, ze szczególną czujnością ryzyko onkogenezy związane z terapią genetyczną i kondycjonowaniem busulfanem;</li> <li>• opierała się na decyzji medycznej podjętej wspólnie przez pracownika ochrony zdrowia i pacjenta. Komisja podkreśla potrzebę zapewnienia pacjentom i ich opiekunom dostępu do jasnych informacji, w celu zrozumienia korzyści i zagrożeń związanych z terapią genową, biorąc pod uwagę niepewność co do jej skuteczności i bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA)</b> <b>2025</b> <b>Niemcy</b></p> <p><a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1167/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1167/</a></p>	<p>Ciężka niedokrwistość sierpowatokrwinkowa u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z nawracającymi przełomami naczyniowo-okluzyjnymi, u których odpowiedni jest przeszczep HSC, a nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC, dopasowany pod względem HLA.</p>	<p>W trakcie</p>	<p><b>Przewidywana data publikacji:</b> lipiec 2025 r.</p>

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

#### Podsumowanie:

Proces oceny leku Casgevy w leczeniu SCD nie został zakończony w: NICE (Wielka Brytania), G-BA (Niemcy) oraz Zorginstituut Nederland (Holandia). W Holandii lek Casgevy znajduje się obecnie w tymczasowej „blokadzie” dla leków wyjątkowo drogich i jest czasowo wycofany z pakietu podstawowego. Dalsze kroki refundacyjne mają zostać podjęte po ocenie kryteriów blokady.

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

---

W rekomendacji warunkowo pozytywnej z Francji (HAS) ograniczono populację do pacjentów w wieku 12–35 lat, z ciężką postacią SCD, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, pomimo stosowanego leczenia hydroksymocznikiem, kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, dla których nie jest dostępny dawca spokrewniony w układzie HLA i nasileniem choroby, ustalonej na podstawie stosowania przetoczeń przez co najmniej 6 miesięcy i nawracającymi przełomami naczyniowo-okluzyjnymi (populacja pediatryczna i dorosłych) lub utrzymywania się przełomów naczyniowo-okluzyjnych wymagających konwencjonalnej hospitalizacji w ciągu jednego roku ( $\geq 2$  epizody/rok lub  $\geq 1$  epizod/rok wymagający przetoczenia) (wyłącznie populacja dorosłych). Dodatkowo HAS podkreśla, iż z uwagi na niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa, aby decyzja o leczeniu lekiem Casgevy była podejmowana podczas wielodyscyplinarnych spotkań konsultacyjnych w ośrodkach referencyjnych, posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia SCD. Dodatkowo niezbędna jest regularna obserwacja pacjentów, w celu zapewnienia skuteczności leczenia i monitorowania jego tolerancji, ze szczególną czujnością na ryzyko onkogenezy związane z terapią genetyczną i kondycjonowaniem busulfanem.

## 7.6 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 16,46 QALY, inkrementalne koszty na ok. 1,9 mln CAD (ok. 5,4 mln PLN), a inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) na ok. 116 tys. CAD/QALY (ok. 330 tys. PLN/QALY). Według kanadyjskiej Agencji lek Casgevy wymagałby obniżenia ceny o 39%, aby uznać go za opłacalny przy proggu opłacalności wynoszącym 50 000 CAD/QALY. CDA-AMC zauważa, że wyniki te są wysoce niepewne. Jeśli korzyść zdrowotna będzie mniejsza niż oszacowano, do osiągnięcia opłacalności może być wymagana większa obniżka ceny. We francuskiej analizie zamieszczonej na stronie HAS inkrementalne (Exa-cel vs SOC) QALY wyniosło 7,4, a LY 5,3. Inkrementalne koszty oszacowano na ok. 1,3 mln EUR (ok. 5,5 mln PLN), a ICUR i ICER odpowiednio: ok. 176 tys. EUR/QALY (ok. 734 tys. PLN/QALY) i 245 tys. EUR/LY (ok. 1 mln PLN/LY). Jednocześnie w analizie wskazano, iż wyniki są obarczone znaczną niepewnością związaną z rzeczywistym utrzymaniem się korzyści zdrowotnych. Ponadto oszacowano, że łączenie leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii (lek Casgevy) spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 123%.

Proces oceny leku Casgevy w leczeniu SCD nie został zakończony w: NICE (Wielka Brytania), G-BA (Niemcy) oraz Zorginstituut Nederland (Holandia). W Holandii lek Casgevy znajduje się obecnie w tymczasowej „blokadzie” dla leków wyjątkowo drogich i jest czasowo wycofany z pakietu podstawowego. Dalsze kroki refundacyjne mają zostać podjęte po ocenie kryteriów blokady. CDA-AMC (Kanada) wydała rekomendację pozytywną warunkowo. Warunki refundacji ze środków publicznych obejmowały podawanie leku Casgevy przez hematologa doświadczonego w leczeniu SCD oraz redukcję ceny leku. W rekomendacji warunkowo pozytywnej z Francji (HAS) ograniczono populację do pacjentów w wieku 12–35 lat, z ciężką postacią SCD, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne, pomimo stosowanego leczenia hydroksymocznikiem, kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, dla których nie jest dostępny dawca spokrewniony w układzie HLA i nasileniem choroby, ustalonej na podstawie stosowania przetoczeń przez co najmniej 6 miesięcy i nawracającymi przełomami naczyniowo-okluzyjnymi (populacja pediatryczna i dorosłych) lub utrzymywania się przełomów naczyniowo-okluzyjnych wymagających konwencjonalnej hospitalizacji w ciągu jednego roku ( $\geq 2$  epizody/rok lub  $\geq 1$  epizod/rok wymagający przetoczenia) (wyłącznie populacja dorosłych). Dodatkowo HAS podkreśla, iż z uwagi na niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa, aby decyzja o leczeniu lekiem Casgevy była podejmowana podczas wielodyscyplinarnych spotkań konsultacyjnych w ośrodkach referencyjnych, posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia SCD. Dodatkowo niezbędna jest regularna obserwacja pacjentów, w celu zapewnienia skuteczności leczenia i monitorowania jego tolerancji, ze szczególną czujnością na ryzyko onkogenezy związane z terapią genetyczną i kondycjonowaniem busulfanem.

---

## 8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie I/II/III fazy.
- Badanie jednoramienne – brak komparatora.
- Nieliczna populacja (<100 pacjentów).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 17,5 miesiąca) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- 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 u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych.

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

- Badanie nie zostało przeprowadzone w Polsce.
- Wśród pacjentów włączonych do badania rasa biała stanowiła jedynie 6,3%.
- Problem zdrowotny nie dotyczy pacjentów w populacji Polski (możliwe pojedyncze przypadki).

### 8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (70) w pierwszym roku jest oszacowaniem niedokładnym.

### 8.4 Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- 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 leków.
- Koszt leku Casgevy (jednorazowe podanie leku) oraz substancji wykorzystywanych do mobilizacji i ondycjonowania oszacowano na ok. 7,9 mln PLN.

### 8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

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

---

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

### 9.1 Populacja docelowa

Pacjenci w wieku 12 lat i starsi, chorujący na ciężką postać 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).

### 9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana wyników zgłaszanych przez dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów (ang. *patient reported outcomes*, PROs) przy użyciu: skali bólu, funkcjonalnej ocenie terapii przeciwnowotworowej - przeszczep szpiku kostnego (FACT-BMT), systemu pomiaru jakości życia dorosłych chorych na anemię sierpowatą (ASCQ-Me), EQ-5D-5L.
- Odsetek uczestników, którzy nie doświadczyli żadnych ciężkich VOC przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy (VF12) po infuzji exa-cel. Ocena VF12 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia choroby SCD. (pierwszorzędowy punkt końcowy).
- Odsetek pacjentów wolnych od hospitalizacji z powodu ciężkich VOC przez co najmniej 12 miesięcy (HF12) po infuzji exa-cel. Ocena HF12 rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczenia choroby SCD (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).
- Odsetek pacjentów z utrzymującym się stężeniem HbF  $\geq 20\%$  przez co najmniej 3, 6 lub 12 miesięcy. Ocena rozpoczyna się 60 dni po ostatniej transfuzji RBC w celu wsparcia po przeszczepie lub leczeniu choroby SCD.
- Stężenia hemoglobiny (Hb) i hemoglobiny płodowej (HbF).

### 9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

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

- Odsetek pacjentów osiągających VF12 [%]: 96.
- Odsetek pacjentów osiągających HF12 [%]: 100.
- Stężenie hemoglobiny całkowitej [średnia]: 12,5 g/dL w 6. miesiącu.
- Średni udział HbF w stężeniu hemoglobiny całkowitej [%]: 43 w 6. miesiącu.
- Odsetek pacjentów ze stężeniem HbF na poziomie  $\geq 20\%$  przez co najmniej 3, 6 i 12 miesięcy [%]: 100.

## 10 PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Shah 2019	Shah N. et al., <i>Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization</i> , PLoS ONE (2019) 14 (7): e0214355. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214355">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214355</a>
Sharma 2023	Sharma A. et al., <i>Improvements in Health-Related Quality of Life after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Severe Sickle Cell Disease</i> . Blood 2023; 142 (Supplement 1): 4999. doi: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2023-190203">https://doi.org/10.1182/blood-2023-190203</a> .
Sharma 2024	Sharma A. et al., <i>Health-Related Quality-of-Life Improvements after Exagamglogene Autotemcel in Patients with Severe Sickle Cell Disease</i> , Blood 2024; 144 (Supplement 1): 7453. doi: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2024-204112">https://doi.org/10.1182/blood-2024-204112</a> .
Zaidi 2021	Zaidi A.U. et al., <i>A systematic literature review of frequency of vaso-occlusive crises in sickle cell disease</i> , Orphanet J Rare Dis. 2021 Nov 2;16(1):460. doi: 10.1186/s13023-021-02096-6.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASH 2021	Kanter J. et al., American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. Blood Adv. 2021 Sep 28;5(18):3668-3689. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004394C. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945587/pdf/advancesADV2021004394C.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945587/pdf/advancesADV2021004394C.pdf</a> [dostęp: 03.02.2025].
AWMSG 2025	All Wales Medicine Strategy Group <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/exagamglogene-autotemcel-ctx0011/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/exagamglogene-autotemcel-ctx0011/</a> [dostęp: 04.02.2025].
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 sickle cell disease with recurrent vaso-occlusive crises</i> , January 2025 Volume 5 Issue 1, <a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0830_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SG0830_Casgevy_FINAL_Recommendation.pdf</a> [dostęp: 04.02.2025].
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1167/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1167/</a> [dostęp: 04.02.2025].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3541918/fr/casgevy-exagamglogene-autotemcel-drepanocytose-severe-chez-les-patients-ages-de-plus-de-12-ans#ancreDocAss">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3541918/fr/casgevy-exagamglogene-autotemcel-drepanocytose-severe-chez-les-patients-ages-de-plus-de-12-ans#ancreDocAss</a> . [dostęp: 04.02.2025].
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, AVIS ECONOMIQUE <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/casgevy_16072024_avis_economique.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-11/casgevy_16072024_avis_economique.pdf</a>
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Exagamglogene autotemcel for treating sickle cell disease</i> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11249">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11249</a> [dostęp: 04.02.2025].
NIH 2014	Yawn B.P. et al., Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members, JAMA. 2014 Sep 10;312(10):1033-48. doi: 10.1001/jama.2014.10517. <a href="https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%2020816_0.pdf">https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%2020816_0.pdf</a> [dostęp: 03.02.2025].
Zorginstituut Nederland 2024	Zorginstituut Nederland, <i>Overzicht geneesmiddelen in de sluis</i> <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis</a> [dostęp: 04.02.2025].
Pozostałe publikacje	
AOTMiT Adakveo TLI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Adakveo (kryzanlizumab) we wskazaniu: zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwińkową w wieku 16 lat i starszych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 001/2020, 19.02.2021 r.</i> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_001.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_001.pdf</a> [dostęp: 27.03.2024].
ChPL Casgevy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Casgevy <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 15.01.2025].
EPAR Casgevy	European Public Assessment Report Casgevy <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 15.03.2024].
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance <a href="https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.htm">https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.htm</a> [dostęp: 03.02.2025].
FAERS 2025	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis</a> [dostęp: 03.02.2025].
GBD 2019	Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Data Resources, <a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool</a> [dostęp: 02.04.2024]
GUS 2023	Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań 2021 Ludność. Stan i struktura demograficzno-społeczna w świetle wyników NSP 2021, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2023
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne.1.1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-historyczne.1.1.html</a> [dostęp: 02.04.2024]
ICD-10	kod ICD-10 <a href="https://remedium.md/icd10/nowotwory-in-situ/talasemia">https://remedium.md/icd10/nowotwory-in-situ/talasemia</a> [dostęp: 02.04.2024]
ICD-11	Kod ICD-11 <a href="https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2063292324">https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2063292324</a> [dostęp: 02.04.2024]
Interna Szczeklika	Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.



<b>NBP 2025</b>	Narodowy Bank Polski, Kursy średnie walut obcych – tabela A, Tabela nr 023/A/NBP/2025 z dnia 2025-02-04 <a href="https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/">https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/</a> [dostęp: 04.02.2025].
<b>NCT03745287</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=3</a> [dostęp: 14.03.2024].
<b>NCT04208529</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=1</a> [dostęp: 14.03.2024].
<b>NCT05329649</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=4</a> [dostęp: 14.03.2024].
<b>NCT05477563</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=2</a> [dostęp: 14.03.2024].
<b>NCT05951205</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX001%20exa-cel&amp;rank=5</a> [dostęp: 14.03.2024].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	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. <a href="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">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</a> [dostęp: 03.02.2025].
<b>ORP nr 35/2021</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>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</i> , Warszawa 2021 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf</a> [dostęp: 03.02.2025].
<b>ORPHA</b>	ORPHA <a href="https://www.orpha.net/en/disease">https://www.orpha.net/en/disease</a> [dostęp: 02.04.2024]
<b>URPL 2025</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0">https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0</a> [dostęp: 03.02.2025].
<b>WHO VigiAccess 2025</b>	WHO VigiAccess <a href="https://vigiaccess.org/">https://vigiaccess.org/</a> [dostęp: 03.02.2025].
<b>Wykaz TLI 2023</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r.</i> , Warszawa 2023 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf</a> [dostęp: 07.03.2024].
<b>Zarządzenie NFZ 37/2024/DSOZ</b>	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 <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ</a> [dostęp: 03.02.2025].

---

## 11 ZAŁĄCZNIKI

### 11.1 Fragmenty EPAR

#### **Disease or condition**

SCD is caused by a single-nucleotide substitution resulting in valine replacing glutamic acid at position 6 of the  $\beta$ -globin chain leading to HbS. In the deoxygenated state, HbS polymerizes producing abnormal, sickle-shaped RBCs with limited flexibility, increased adhesive and inflammatory properties, and a predisposition to haemolysis. Sickle RBCs result in painful vaso-occlusive crises (VOCs), chronic anaemia, inflammation, stroke, organ failure, and early mortality. VOCs result from blockages in small- to medium-sized blood vessels that deprive downstream tissues of nutrients and oxygen resulting in tissue infarction and ischemia/reperfusion injury. These events culminate in progressive tissue damage in multiple end-organs leading to their dysfunction, and ultimately failure.

#### **Epidemiology**

The incidence and prevalence of SCD are geographically variable. A recent systemic literature review (SLR) on global epidemiology found that birth prevalence of SCD (children  $\leq 1$  year old), mostly measured through newborn screening, was highest in several sub-Saharan Africa countries (500–2000/100,000), South America and Caribbean Islands (20-1000/100,000); in USA and European countries found in the SLR, birth prevalence was  $\leq 500/100,000$  (Colombatti et al., 2022). In Europe, SCD occurs at disproportionately high rates among individuals of African descent and, to a lesser extent, among individuals of Middle Eastern, Mediterranean, Indian, and Asian descent. In Europe, SCD prevalence has increased rapidly and is expected to increase further as a result from ongoing migration. The applicant stated that at least 34,000 individuals are estimated to have SCD in Europe and among these approximately 40% or 11,000 patients are estimated to be eligible for treatment with exa-cel. Although the numbers might be outdated; a study estimated “SCD prevalence in France at between 19,800 and 32,400 patients in 2016” alone (Leleu et al., 2021).

#### **Aetiology and pathogenesis**

The most severe and prevalent form of SCD, referred to as sickle cell anemia (SCA), is an autosomal recessive disease due to homozygous mutations in which a valine replaces a glutamic acid at position 6 in the  $\beta$ -globin protein, which leads to red blood cell (RBC) sickling.

#### **Clinical presentation, diagnosis**

SCD is a chronic disease, characterized by recurrent acute vaso-occlusive crises (VOCs), which lead to acute pain, chronic haemolysis, anaemia, progressive tissue injury, and organ dysfunction. The disease affects multiple organs causing acute and chronic complications such as acute chest syndrome (ACS), stroke, priapism, splenic sequestration, osteonecrosis, renal failure, pulmonary hypertension, liver disease, bone damage, limited growth, increased susceptibility to infections, fatigue, and progressive cognitive decline. About 90% of children born with SCD in the US or EU will survive into adulthood, but their lifespan is shortened by 2 to 3 decades compared to the general population, with a median age of death of approximately 40 to 50 years.

#### **Management**

Approved therapies to prevent complications of SCD include hydroxyurea (HU) in the US and EU and L-glutamine oral powder, crizanlizumab, and voxelotor in the US.<sup>11-15</sup> These therapies reduce complications of SCD; however, patients can still have breakthrough VOCs. However, HU is not effective in all patients, is not well tolerated, nor is it curative, and has carcinogenic and teratogenic risks. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only known cure for SCD, but HSCT is only available to about 20% of patients who have a matched donor<sup>16</sup>, and graft-versus-host disease (GvHD) is a known risk. Therefore, there is significant unmet medical need for the treatment of SCD.

## 11.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: ciężka postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. *sickle cell disease*, SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (ang. *vasoocclusive crisis*, VOC) i u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygeny leukocytarnego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>American Society of Hematology 2021, USA</b></p> <p>American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945587/pdf/advancesADV2021004394C.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945587/pdf/advancesADV2021004394C.pdf</a></p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed datą zarejestrowania exa-celu.</p> <p><b>Recommendation 1:</b></p> <p><i>The ASH guideline panel suggests HLA-matched related HSCT rather than standard of care (hydroxyurea (HU)/transfusion) in patients with SCD who have experienced an overt stroke or have an abnormal transcranial Doppler ultrasound (TCD) (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).</i></p> <p><b>Remarks:</b> <i>Consideration for transplantation should occur in all patients with neurologic injury who have a matched related sibling donor. When considering transplantation for neurologic injury, children younger than age 16 years who receive matched sibling donor (MSD) HSCT have better outcomes than those older than age 16 years</i></p> <p><b>Recommendation 4:</b></p> <p><i>For patients with SCD with an indication for HSCT who lack an MSD, the ASH guideline panel suggests using transplantation from alternative donors in the context of a clinical trial (conditional recommendation, very low certainty in the evidence about effects).</i></p> <p><b>Remark:</b> <i>Alternative donor transplantation has the potential to improve or resolve disease manifestations in patients with severe SCD. The risks related to transplantation complications should be balanced with benefits derived from a successful transplantation.</i></p>
<p><b>National Institutes of Health, 2014, USA</b></p> <p>Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease</p> <p><a href="https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf">https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf</a></p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia zostały opublikowane przed datą zarejestrowania exa-celu. Dokument opisuje zalecenia w przypadku postępowania z objawami choroby.</p> <p><i>The recommendations labeled “consensus” in this section were based on recommendations developed by the APS or on panel expertise. The remaining recommendations are based on the evidence review conducted by the methodology team. These recommendations are intended to be for all settings where patients present with VOC</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>In adults and children with SCD and pain, – When indicated, initiate diagnostic evaluation of causes of pain other than a VOC while beginning to treat pain. (Consensus–Adapted);</i></li> <li><i>In adults and children with SCD and a VOC, – Determine characteristics, associated symptoms, location, and intensity of pain based on patient self-report and observation. If the VOC pain is atypical, investigate other possible etiologies of pain. (Consensus–Adapted) – Rapidly assess the patient’s recent analgesic use (opioid and nonopioid). (Consensus–Adapted) – Rapidly initiate analgesic therapy within 30 minutes of triage or within 60 minutes of registration. (Consensus–Panel Expertise) – Base analgesic selection on pain assessment, associated symptoms, outpatient analgesic use, patient knowledge of effective agents and doses, and past experience with side effects. (Consensus–Adapted);</i></li> <li><i>In adults and children with SCD and a VOC, – Use an individualized prescribing and monitoring protocol (written by the patient’s SCD provider) or an SCD-specific protocol whenever possible (see exhibit 7 on page 36) to promote rapid, effective, and safe analgesic management and resolution of the VOC. (Consensus–Panel Expertise);</i></li> <li><i>In adults and children with SCD and a VOC associated with mild to moderate pain who report relief with NSAIDs in the absence of contraindications to the use of NSAIDs, continue treatment with NSAIDs. (Moderate Recommendation, Low-Quality Evidence);</i></li> <li><i>In adults and children with SCD and a VOC associated with severe pain, rapidly initiate treatment with parenteral opioids. (Strong Recommendation, High-Quality Evidence);</i></li> <li><i>In adults and children with SCD and a VOC associated with severe pain, – Calculate the parenteral (IV or subcutaneous) opioid dose based on total daily short-acting opioid dose currently being taken at home to manage the VOC. (Consensus–Panel Expertise) – Administer parenteral opioids using the subcutaneous route when intravenous access is difficult. (Consensus–Panel Expertise) – Reassess pain and re-administer opioids if necessary for continued severe pain every 15–30 minutes until pain is under control per patient report. (Consensus–Adapted) – Maintain or consider escalation of the dose by 25 percent until pain is controlled. (Consensus–Panel Expertise) – Reassess after each dose for pain relief and side effects. (Consensus–Panel Expertise) – Initiate around-the-clock opioid administration by patient-controlled analgesia (PCA) or frequently scheduled doses versus “as requested” (PRN) administration. (Moderate Recommendation, Low-Quality Evidence);</i></li> <li><i>If ordering around-the-clock, continuous infusion of opioids via the PCA, carefully consider whether there is a need to withhold long-acting oral opioids to prevent over-sedation. (Consensus–Panel Expertise) – If demand dosing only is ordered via the PCA, continue use of long-acting oral opioids. (Consensus–Panel Expertise) – At discharge, evaluate inpatient analgesic requirements, wean parenteral opioids prior to conversion to oral opioids, and adjust home dose of long- and short-acting opioid prescriptions to prevent opioid withdrawal after discharge. (Consensus–Panel Expertise);</i></li> </ol>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>8. <i>In adults and children with SCD and a VOC, do not use meperidine unless it is the only effective opioid for an individual patient. (Consensus–Adapted);</i></p> <p>9. <i>In adults and children with a VOC, administer oral NSAIDs as an adjuvant analgesic in the absence of contraindications. (Consensus—Adapted);</i></p> <p>10. <i>In adults and children with a VOC who require antihistamines for itching secondary to opioid administration, prescribe agents orally, and do not re-administer with each dose of opioid in the acute VOC management phase. Re-administer every 4 to 6 hours if needed. (Consensus–Panel Expertise);</i></p> <p>11. <i>To reduce the risk of acute chest syndrome in adults and children hospitalized for a VOC, – Encourage use of incentive spirometry while awake. (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence) – Encourage ambulation and activity as soon as possible. (Consensus–Panel Expertise);</i></p> <p>12. <i>In adults and children with VOC, use adjunctive nonpharmacologic approaches to treat pain such as local heat application and distraction. (Consensus–Adapted);</i></p> <p>13. <i>In euvolemic adults and children with SCD and a VOC who are unable to drink fluids, provide intravenous hydration at no more than maintenance rate to avoid over-hydration. (Consensus–Adapted);</i></p> <p>14. <i>In adults and children with SCD and a VOC being treated with opioids, monitor for excessive sedation by measuring sedation with an objective measurement sedation scale and oxygenation levels. (Consensus–Panel Expertise);</i></p> <p>15. <i>Gradually titrate down parenteral opioids as VOC resolves. (Consensus–Panel Expertise);</i></p> <p>16. <i>In adults and children with SCD and a VOC, do not administer a blood transfusion unless there are other indications for transfusion (see the chapter “Blood Transfusion in the Management of Sickle Cell Disease” in these guidelines). (Moderate Recommendation, Low-Quality Evidence);</i></p> <p>17. <i>In adults and children with SCD and a VOC with an oxygen saturation.</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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

Tabela 22. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących eksagamglogen autotemcelu (exa-cel)

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Bd*	Evaluation of Efficacy and Safety of a Single Dose of CTX001 in Participants With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia and Severe Sickle Cell Disease <b>NCT05477563</b>	III	Rekrutuje	02.08.2022	02.2025	02.2025	18	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=2</a>	-
Bd*	A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Severe Sickle Cell Disease <b>NCT03745287</b>	II/III	Aktywny, nie rekrutuje	27.11.2018	10.2024	10.2024	45	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=3</a>	01.03.2021 <sup>a</sup> 05.12.2020 <sup>b</sup> 01.09.2020 <sup>c</sup>
Bd*	Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Participants With Severe Sickle Cell Disease (SCD) <b>NCT05329649</b>	III	Rekrutuje	02.05.2022	05.2026	05.2026	15	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=4</a>	--
Bd*	Evaluation of Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Participants With Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype <b>NCT05951205</b>	III	Jeszcze nie rekrutuje	04.2024	12.2029	12.2029	12	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=5</a>	-
Bd*	A Long-term Follow-up Study in Participants Who Received CTX001 <b>NCT04208529</b>	III	Rejestracja przez zaproszenie	20.01.2021	09.2039	09.2039	160	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529?cond=Sickle%20Cell%20Disease&amp;intr=CTX01%20exa-cel&amp;rank=1</a>	-

\*Bd – brak danych

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Modarai SR, Kanda S, Bloh K, Opendaker LM, Kmiec EB. Precise and error-prone CRISPR-directed gene editing activity in human CD34+ cells varies widely among patient samples. Gene Ther. 2021 Feb;28(1-2):105-113. doi: 10.1038/s41434-020-00192-z. Epub 2020 Sep 1.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 14.03.2024].

## 11.4 Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Casgevy w leczeniu SCD 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	sickle cel disease* OR SCD OR sickle cel anemia* OR sickle cell disorder* OR sickle cell hemoglobin C disease OR sickling disorder due to hemoglobin S OR HbS disease*	51 039
#3	Children OR Child* OR Adolescent* OR Youth* OR Young OR pediatric patient* OR adult*	9 809 781
#4	#1 AND #2 AND #3	28

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Casgevy w leczeniu SCD w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exagamglogen autotemcel OR exa-cel OR CTX001 OR Casgevy	0
#2	sickle cel disease* OR SCD OR sickle cel anemia* OR sickle cell disorder* OR sickle cell hemoglobin C disease OR sickling disorder due to hemoglobin S OR HbS disease*	3 936
#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

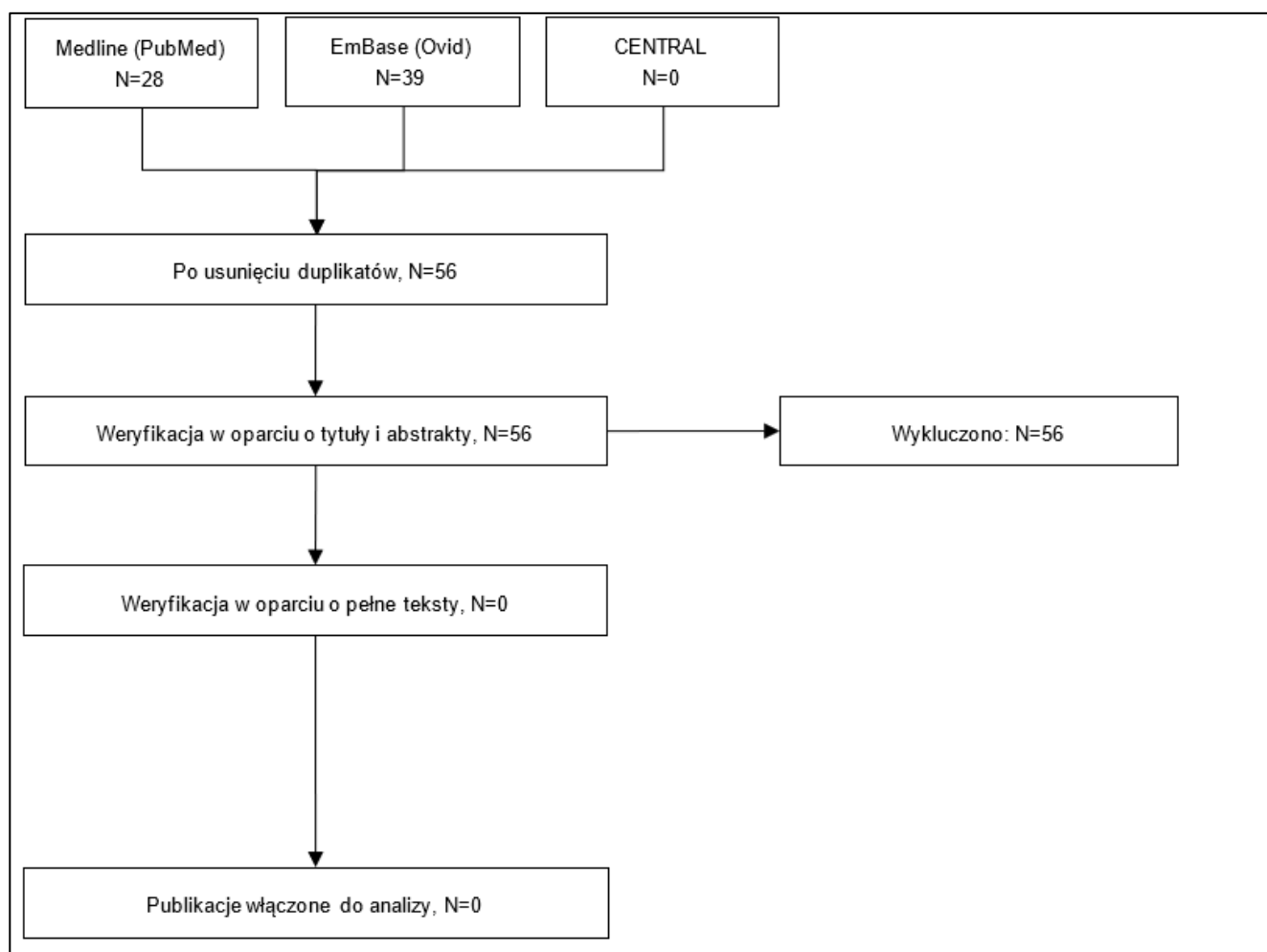
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Casgevy w leczeniu SCD 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	(sickle cel disease* or SCD or sickle cel anemia* or sickle cell disorder* or sickle cell hemoglobin C disease or sickling disorder due to hemoglobin S or HbS disease*).af.	37 512
#3	1 and 2	39

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.5 Diagram selekcji publikacji



**Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

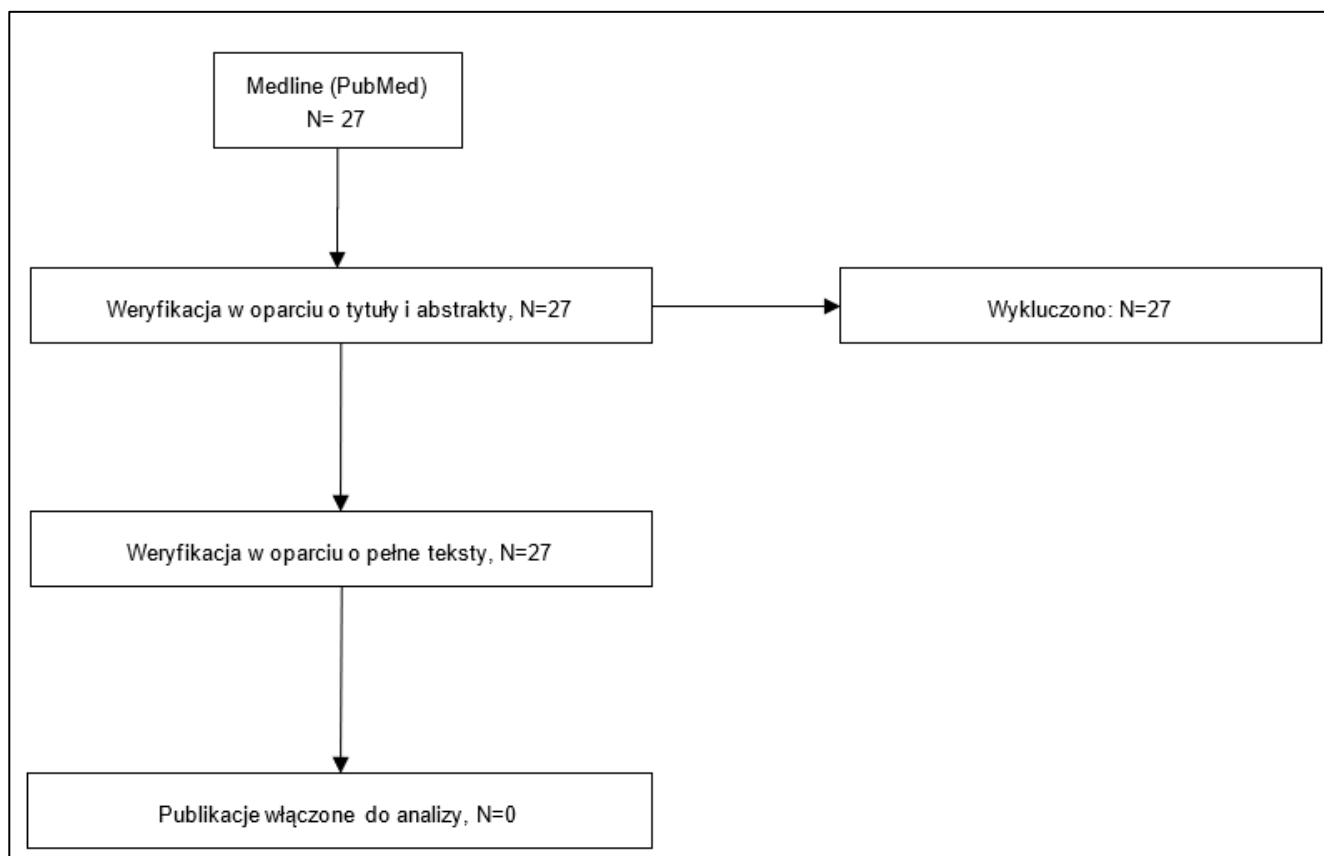
## 11.6 Strategia wyszukiwania analiz HTA

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2025)**

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	1 878 210
#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.