



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Kymriah (tisagenlecleucel)

we wskazaniu:

W leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

1 Spis treści

2	Wykaz wybranych skrótów	3
3	Kluczowe informacje / podsumowanie	4
	Przedmiot analizy	4
	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	4
	Ocena siły interwencji	4
	Ocena jakości dowodów naukowych	4
	Ocena niepewności wnioskowania	4
	Podsumowanie	5
4	Przedmiot analizy	6
	4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	6
	4.2 Dodatkowe informacje	7
5	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
	5.1 Opis stanu klinicznego	8
	5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD	9
	5.3 Technologie alternatywne	10
	5.4 Technologie alternatywne wg EMA	11
	5.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	11
	5.6 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	12
	5.7 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	12
6.	Ocena populacji docelowej	13
7.	Ocena siły interwencji	13
8.	Szacowanie LYG	20
9.	Zagraniczne rekomendacje refundacyjne	20
11.	Ocena niepewności wnioskowania	22
12.	Dodatkowe informacje	22
13.	Piśmiennictwo	22

2 Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Raport EMA (ang. European Public Assessment Report)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	Global Burden of Disease
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. Institute for Health Metrics and Evaluation
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LYG	Zyskane lata życia (ang. life years gained)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. Quality Adjusted Life Years)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years Gained)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. Randomized Controlled Trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)

3 Kluczowe informacje / podsumowanie

Przedmiot analizy

Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: leczenie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ocena siły interwencji

Wyniki badania głównego (ELIANA) wykazały, że tisagenlecleucel poprawił ORR: 81,8 % pacjentów, których podano infuzję miało najlepszą ogólną odpowiedź choroby w zakresie CR lub CRi, zgodnie z oceną IRC. Czterdziestu siedmiu pacjentów (61%) miało najlepszą odpowiedź CR w ciągu pierwszych 3 miesięcy po infuzji, a 16 pacjentów (21,3%) miało najlepszą odpowiedź CRi. Mediana OS oraz DOR nie została osiągnięta.

Badanie wspomagające B2205J (ENSIGN) było wieloośrodkowym badaniem II fazy z jedną grupą badawczą, prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z komórek B. Badanie miało podobny plan i włączono do niego porównywalne populacje pacjentów, jak w badaniu rejestracyjnym B2202. Główną różnicę pomiędzy tymi dwoma badaniami stanowiła definicja pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności, czyli ORR, który był mierzony w ciągu 6 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Kymriah w badaniu B2205J w porównaniu z 3 miesiącami w badaniu rejestracyjnym. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu wspomagającym było zbliżone do wyników otrzymanych z badania głównego.

Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany na podstawie jednoramiennego badania ELIANA, w którym wzięło udział 97 pacjentów, z czego 79 pacjentów otrzymało infuzję leku Kymriah. Na podstawie tego badania wykazano skuteczność produktu Kymriah w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył całkowitego wskaźnika remisji (ORR) obejmującego liczbę zarówno całkowitej remisji (CR) jak i całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi). Analizowano także przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od zdarzeń. Oprócz analizy skuteczności przeprowadzono także analizę bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia. Badanie wykazało, że u około 66% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w ciągu 3 miesięcy po leczeniu. 12 miesięcy po leczeniu prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 70%. W badaniu wspomagającym (ENSIGN) oszacowaną medianę OS, która wyniosła 29,9 mies. (95%CI: 15,1; 42,4). Wyniki pozostałych punktów końcowych, dotyczące skuteczności, w badaniu wspomagającym było zbliżone do wyników otrzymanych z badania głównego.

Ocena niepewności wnioskowania

Ograniczenia badania ELIANA i ENSIGN:

- badanie ELIANA było jednoramienne;
- spośród 97 pacjentów włączonych do badania 79 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah; u 8 pacjentów (8%) wytworzenie produktu Kymriah nie było możliwe; powody zakończenia udziału w badaniu przed infuzją produktu leczniczego Kymriah obejmowały zgon (n=7; 7%) lub zdarzenia niepożądane (n=3; 3%) w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah w badaniu klinicznym.
- w badaniu ELIANA 87% pacjentów (69/79) otrzymała terapię pomostową oczekując na produkt leczniczy Kymriah, natomiast w badaniu ENSIGN 89,1% (57/64). Nie można wykluczyć wpływu terapii pomostowej na końcowy efekt kliniczny.
- do oceny jakości życia w badaniu ELIANA włączono jedynie pacjentów w wieku powyżej 8 lat (8 – 23 lat, 58/75 (77%)). Ponadto, spośród pacjentów włączonych do analizy QoL, na początku badania kwestionariusz PedQL wypełniło 86% (50 osób) pacjentów, a kwestionariusz EQ-5D 83% (48 osób) pacjentów. Natomiast wyniki dot. jakości życia po 12 miesiącach pochodzą jedynie od 14 osób. Im dłuższy okres obserwacji, tym mniejsza była liczba pacjentów, która udzieliła odpowiedzi dotyczących jakości życia. Tym samym uzyskane wyniki mogą nie odpowiadać realnym zmianom w zakresie jakości życia obserwowanym w całkowitej populacji włączonej do badania;

Podsumowanie

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany 22.08.2018 roku, nie spełnia kryteriów TLI. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.08.2021 r., który zacznie obowiązywać od 01.09.2021 r., produkt leczniczy Kymriah będzie finansowany w ramach programu lekowego B.65. "LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0)". Produkt Kymriah został oceniony przez Agencję we wskazaniu: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)” (zlecenie 239/2020), zarówno Stanowisko RP jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne. Badanie rejestracyjne (ELIANA) było badaniem jednoramiennym, w którym mediana OS nie została osiągnięta, oraz nie analizowano punktów końcowych związanych z wyleczeniem.

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany na podstawie jednoramiennego badania ELIANA, w którym wzięło udział 97 pacjentów, z czego 79 pacjentów otrzymało infuzję leku Kymriah. Na podstawie tego badania wykazano skuteczność produktu Kymriah w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył całkowitego wskaźnika remisji (ORR) obejmującego liczbę zarówno całkowitej remisji (CR) jak i całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi). Analizowano także przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od zdarzeń. Oprócz analizy skuteczności przeprowadzono także analizę bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia. Dodatkowym badaniem rejestracyjnym było badanie ENSIGN, którego wyniki skuteczności były zbliżone do wyników z badania głównego.

4 Przedmiot analizy

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Kymriah
Substancja czynna	tisagenlecleucel
Kod ATC	L01XX71
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2018-08-22
Zarejestrowane wskazanie	W leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
Oceniane wskazanie	W leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited
Postać farmaceutyczna	dyspersja do infuzji
Droga podania	dożylna
Dawkowanie	- Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5 x 10 ⁶ żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała. - Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do 2,5 x 10 ⁸ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).
Schemat leczenia	<p>Leukafereza:</p> <p>Pierwszym etapem rozpoczęcia leczenia jest izolacja leukocytów, w tym limfocytów T, z krwi pacjenta w procesie filtrowania. Następnie pobrane komórki są zamrażane i przekazywane w celu ich modyfikacji, do ośrodka zajmującego się wytwarzaniem Kymriah.</p> <p>Terapia pomostowa:</p> <p>U części pacjentów może być konieczne zastosowanie terapii pomostowej w celu stabilizacji choroby podczas oczekiwania na produkt Kymriah.</p> <p>Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)</p> <p>Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/μl.</p> <p>Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\ 000$ krwinek/μl, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.</p> <p>Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:</p> <p>- Fludarabina (30 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).</p> <p>Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:</p>

	<p>- Cytarabina (500 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd (150 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny).</p> <p>Premedykacja</p> <p>Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzje zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia</p>
Czas leczenia	jednorazowa
Szczegółowe warunki stosowania	<p>Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah. Przed infuzją ośrodek musi dysponować sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i tocilizumabem dostępnym do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza. Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni</p>
Badania przy kwalifikacji	Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu musi być wykonane badanie przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.
Badania przy monitorowaniu	<ul style="list-style-type: none"> • pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych; • po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza; • należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości (do 2 godzin podróży) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji; • regularne monitorowanie morfologii krwi pacjenta po podaniu leku; • należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z zespołem uwalniania cytokin (CRS); • należy monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych, zakażeń oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów zespołu rozpadu guza (TLS); • pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. • Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na dekstran i dimetylosulfotlenek (DMSO) powinni być bardzo dokładnie obserwowani w pierwszych minutach infuzji.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Kymriah]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 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.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C91

Obszar terapeutyczny: ONKOLOGIA

Do rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-ALL) dochodzi w wyniku transformacji nowotworowej komórki prekursorowej limfocytów. B-ALL charakteryzuje się klonalną proliferacją, zaburzeniem dojrzewania i kumulacją limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

Choroba rozwija się na skutek namnażania się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi. Nieprawidłowe limfocyty B gromadzą się w szpiku kostnym natomiast limfocyty T wędrują do grasicy.

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 osób/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Choroba rozwija się na skutek namnażania się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi. Nieprawidłowe limfocyty B gromadzą się w szpiku kostnym natomiast limfocyty T wędrują do grasicy.

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledności powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Leczenie i rokowanie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. Acute Lymphoblastic Leukemia) należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). U prawie połowy pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT). Leczenie ALL/LBL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Wybór schematu terapeutycznego głównie determinują obecność lub brak genu fuzyjnego BCR-ABL1/t(9;22) oraz wiek chorego.

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Kymriah stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Ostra białaczka limfoblastyczna C91.0-C91.02, C91.2-C91.32, C91.6-C91.62 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C91. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 2,6 (2,0 - 3,2) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 18,5 (13,9 - 23,5) na 100 tys. ludności.

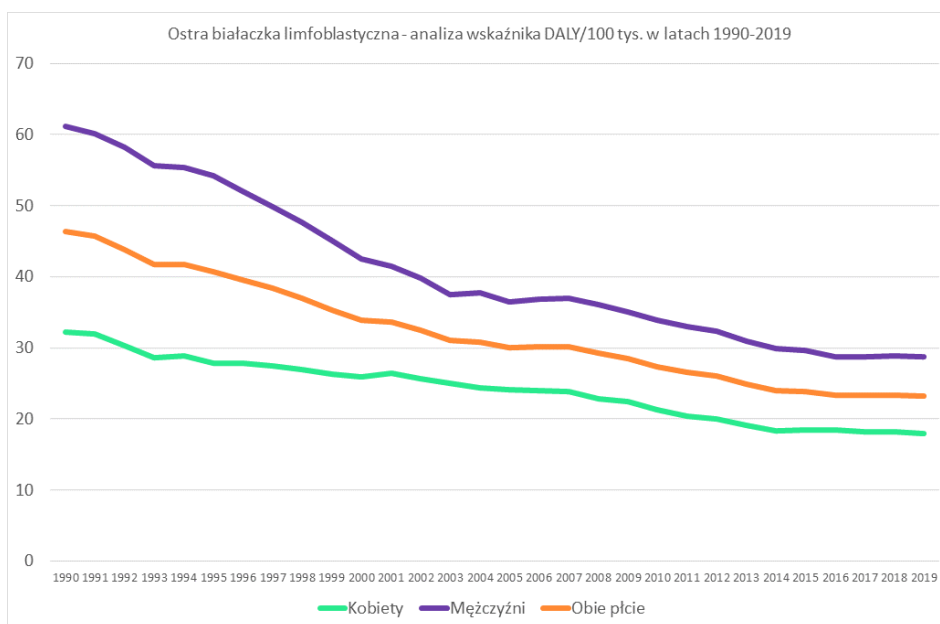
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 23,2 (19,1 - 27,0);
 - Kobiety: 18,0 (13,4 - 22,7);
 - Mężczyźni: 28,8 (22,1 - 35,3);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 21,5 (17,6 - 25,1);
 - Kobiety: 16,3 (12,1 - 20,7);
 - Mężczyźni: 26,9 (20,4 - 33,4);

Wykres trendu dla DALY i YLL:



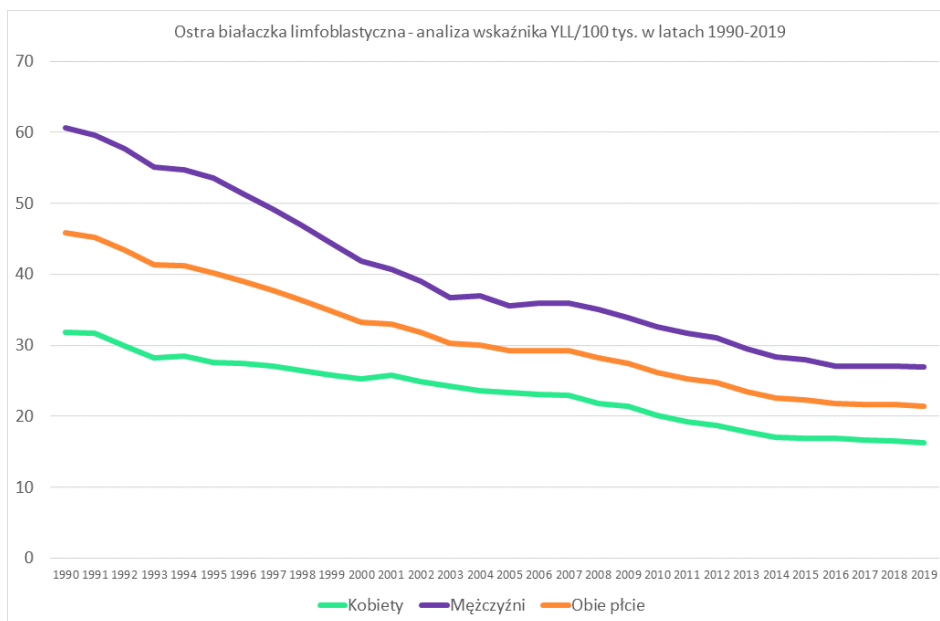


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Ostra białaczka limfoblastyczna	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Ostra białaczka limfoblastyczna

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	3 234,4 (2 395,8 - 4 104,6)	5 010,4 (3 787,6 - 6 221,0)	8 244,8 (6 759,9 - 9 651,8)
DALY	3 565,6 (2 649,9 - 4 502,1)	5 356,9 (4 115,0 - 6 573,1)	8 922,5 (7 324,3 - 10 378,8)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnił informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.4 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

W przypadku nawrotów lub oporności na leczenie opcje terapeutyczne obejmują chemioterapię w dużych dawkach z późniejszym przeszczepem allogenicznych komórek macierzystych (SCT), standardową chemioimmunoterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej lub opiekę wspomagającą z celami paliatywnymi.

Ponatinib (Iclusig) stosowany jest do leczenia dorosłych pacjentów z chromosomem Ph, którzy są oporni na dazatynib lub nie tolerują go.

Blincyct (blinatumomab) został zatwierdzony do leczenia dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie prekursorem linii B

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

1. Chemioterapia
2. Przeszczep allogenicznych komórek macierzystych (SCT)
3. Chemioimmunoterapia.
4. Ponatinibum (Iclusig)
5. Blincycto (Blinatumomabum)

5.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 2 wytyczne NCCN 2020, PTOK 2020, które rekomendują leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii, immunoterapii lub leczeniu skojarzonym. Należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych: inotuzumab ozogamycyny oraz blinatumomab. Jeśli pacjenci doświadczają CR2 i są MRD-dodatni lub doświadczają pierwszego nawrotu po wcześniejszym HSCT, oprócz chemioterapii można rozważyć zastosowanie blinatumomabu, tisagenlecleucelu i inotuzumabu ozogamycyny przed pierwszym lub drugim HSCT. eśli pacjenci doświadczają mniej niż pełnej całkowitej odpowiedzi (tj. wielokrotny nawrót), opcje leczenia obejmują chemioterapię, blinatumomab, tisagenlecleucel lub InO i mogą otrzymać HSCT jako terapię konsolidacyjną.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2020, USA NCCN 2020	<ol style="list-style-type: none">1. W przypadku pacjentów pediatrycznych i i młodzieży i młodych dorosłych z Ph-ujemną lub Ph-like ALL, u których występuje wczesny lub późny pierwszy nawrót, panel wytycznych zaleca wstępne leczenie terapią systemową. Jeśli pacjenci doświadczają odpowiedzi całkowitej i są MRD-ujemni (ang. minimal residual disease), możliwe jest kontynuowanie chemioterapii i leczenie podtrzymujące lub HSCT, jeśli jest to możliwe w oparciu o ryzyko późniejszego nawrotu.2. Jeśli pacjenci doświadczają drugiej remisji całkowitej i są MRD-dodatni lub doświadczają pierwszego nawrotu po wcześniejszym HSCT, oprócz chemioterapii można rozważyć zastosowanie blinatumomabu, tisagenlecleucelu i inotuzumabu ozogamycyny przed pierwszym lub drugim HSCT.3. Jeśli pacjenci doświadczają mniej niż pełnej całkowitej odpowiedzi (tj. wielokrotny nawrót), opcje leczenia obejmują chemioterapię, blinatumomab, tisagenlecleucel lub InO i mogą otrzymać HSCT jako terapię konsolidacyjną, jeśli przewiduje się, że odpowiedzą na leczenie.4. Odnotowano również długotrwałe remisje po tisagenlecleucel bez późniejszego HSCT. Jeśli choroba nie reaguje na leczenie, można rozważyć alternatywne opcje leczenia z najlepszą opieką podtrzymującą i paliatywną.5. Zalecenia panelu NCCN dla pacjentów pediatrycznych i młodzieży i młodych dorosłych z ALL Ph-dodatnim nawrotowym/opornym są podobne do zaleceń dla ALL z ujemnym Ph lub Ph-like. Jeśli to możliwe, należy przeprowadzić analizę mutacji domeny kinazy BCR-ABL1 (np. T315I) i dodać do schematu odpowiednie TKI.

<p>PTOK 2020 Polska</p>	<p>Leczenie ratunkowe ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii, immunoterapii lub leczeniu skojarzonym pozwala uzyskać CR u nie więcej niż 30–50% chorych, a czas odpowiedzi nie przekracza zwykle 5–6 miesięcy. 2. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT u wszystkich chorych, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji 3. Należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych: w przypadku ekspresji antygenu CD20 można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Id. Do przeciwciał monoklonalnych, które zostały zarejestrowane w leczeniu opornej i nawrotowej B-ALL należą: inotuzumab ozogamycyny – przeciwciało anti-CD22 związane z kalicheamycyną oraz blinatumumab – przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciw antygenowi CD19 i CD3, które angażuje limfocyty T w niszczenie komórek z ekspresją CD19
---	--

Na podstawie odnalezionych wytycznych zidentyfikowano następujące technologie alternatywne: blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny (jednakże lek inotuzumab ozogamycyny jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22).

5.6 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii:

1. Jeśli pacjenci doświadczają drugiej całkowitej remisji i są MRD-dodatni lub doświadczają pierwszego nawrotu po wcześniejszym HSCT, oprócz chemioterapii można rozważyć zastosowanie blinatumomabu, tisagenlecleucel i inotuzumabu ozogamycyny przed pierwszym lub drugim HSCT.

2. Jeśli pacjenci doświadczają mniej niż pełnej drugiej całkowitej remisji (tj. wielokrotny nawrót), opcje leczenia obejmują chemioterapię, blinatumomab, tisagenlecleucel lub InO i mogą otrzymać HSCT

5.7 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: leczenie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu




- Chemioterapia: Katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem kliniczny;
- Przeszczep allogenicznych komórek macierzystych (SCT): Produkt w ramach grupy JGP S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*
- Inhibitory kinazy tyrozynowej;
- Ponatinibum (Iclusig) - brak informacji o finansowaniu w Obwieszczeniu MZ
- Blincyto (Blinatumomabum) - brak informacji o finansowaniu w Obwieszczeniu MZ

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6. Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji
Wg EPAR częstość występowania pediatrycznej ALL wynosi 2,9/100 000 - dane dla Unii Europejskiej. Wyniki zaczerpnięto z AWA Kymriah Nr: OT.4331.40.2020, zapadalność to średnia z liczby nowo rozpoznanych pacjentów z białaczką limfoblastyczną wg danych KRN z lat 1999-2017.
Populacja docelowa

Zakres min-max

Zapadalność

Źródła
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/239/AWA/239_AWA_OT.4331.40.2020%20Kymriah_egz_BIP.pdf

7. Ocena siły interwencji

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Ocena siły interwencji		
Badanie 1		
Nazwa badania	Badanie ENSIGN (B2205J)- badanie wspomagające	
Typ badania	jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (USA), fazy II	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	nie dotyczy
	Okres obserwacji	Pacjenci byli rekrutowani w okresie od 14 sierpnia 2014 r. (FPFV) do 22 września 2017 r. (LPFV). W czasie LPLV (24 maja 2019 r.) sponsor podjął decyzję o przeniesieniu wszystkich trwających pacjentów do oddzielnego badania z obserwacją długoterminową w celu ukończenia zaplanowanej 15-letniej obserwacji.
	Okres leczenia	
	Liczba pacjentów	Populacja ITT= 75 Populacja FAS (pacjenci, którzy otrzymali infuzję)= 64
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS)	
	Drugorzędowy	
	Prawdopodobieństwo OS po 24 miesiącach=54,7% Oszacowana mediana OS= 29,9 miesiąca (95% CI: 15,1; 42,4).	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Przeżycie wolne od nawrotu (RFS)	
	Drugorzędowy	
	W tym punkcie końcowym analizowane dane od 45 osób. Mediana RFS= NA (95%CI: 13,6; NA) w ocenie IRC i badacza.	

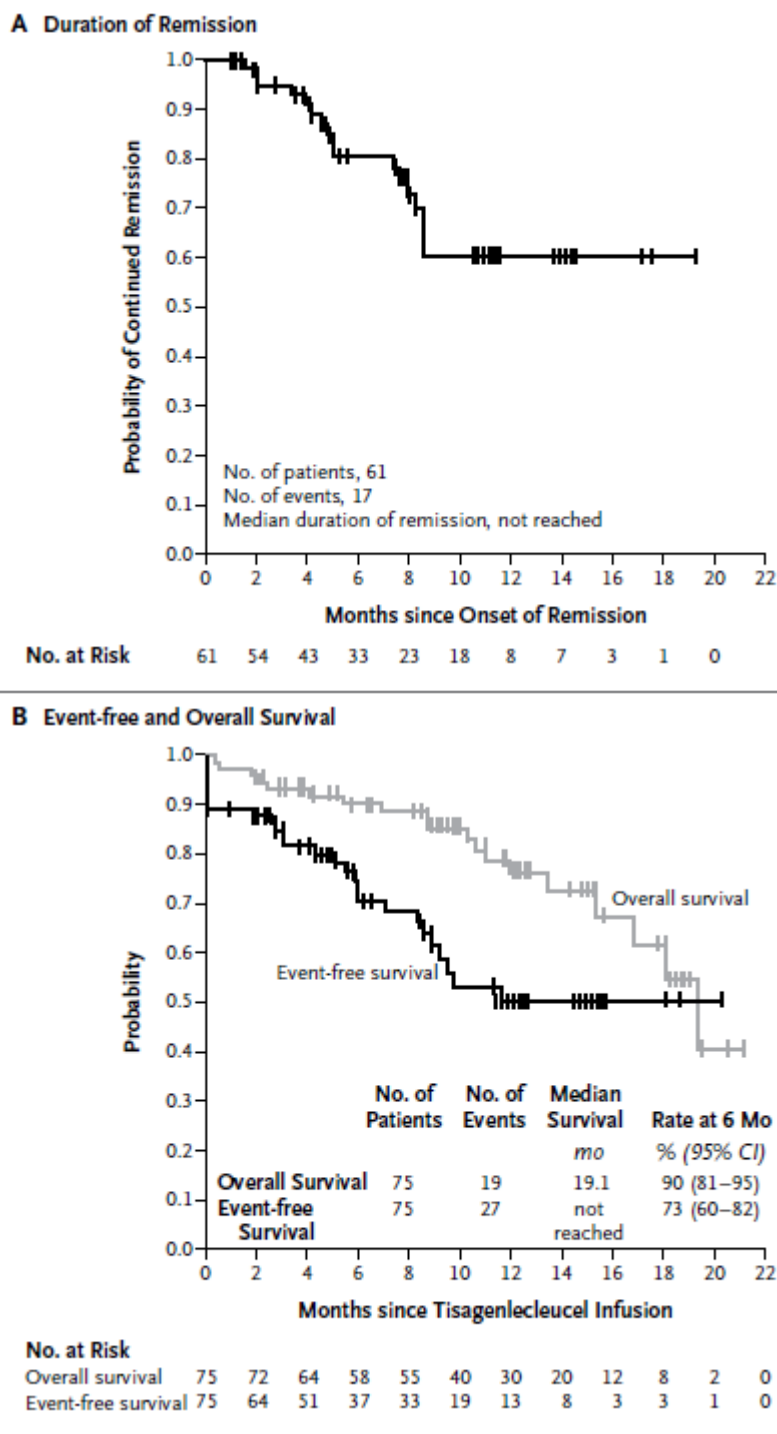
Punkt końcowy 2	Ogólny wskaźnik remisji (ORR)	
	Pierwszorzędowy	
	ORR, czyli najlepsza odpowiedź całkowita określana jako CR lub CRi utrzymujące się przez co najmniej 28 dni w ciągu 6 miesięcy po infuzji, W ocenie IRC= 70,3% (95%CI: 57,6 to 81,1) [59,4% CR i 10,9% CRi];	
Punkt końcowy 3	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	
	Drugorzędowy	
	Mediana EFS= 15,6 mies. (95%CI: 6,4; NA) w ocenie IRC i badacza	
Punkt końcowy 4	CR lub CRi z ujemnym wynikiem minimalnej choroby resztkowej (MRD) szpiku kostnego z ujemnym wynikiem 6 miesięcy po infuzji	
	Drugorzędowy	
	Odsetek pacjentów: 67,2 % (95%CI: 54,3; 78,4) w ocenie IRC i badacza	
Punkt końcowy 5	Czas trwania remisji (DOR)	
	Drugorzędowy	
	Mediana DOR= NR (95%: 13,6; NA) w ocenie IRC i badacza	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	- badanie jednoramienne; - badanie z małą liczbą pacjentów; - spośród 75 pacjentów włączonych do badania, 64 otrzymało infuzję Kymriah; - większość pacjentów, którym podano infuzję (57/64, 89,1%) otrzymała chemioterapię pomostową oczekując na produkt leczniczy Kymriah. Łącznie 60 z 64 pacjentów (93,8%), którzy otrzymali infuzję produktu leczniczego Kymriah otrzymało także chemioterapię limfodeplecyjną po włączeniu do badania i przed infuzją pojedynczej dawki produktu leczniczego Kymriah. Nie można wykluczyć wpływu terapii pomostowej na końcowy efekt kliniczny.	
Ocena jakości badania		
Skala oceny	NICE	
Ocena wg skali NICE	Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
	Czy badanie było prospektywne?	TAK
	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK

	Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK
Wynik oceny	Badanie ENSIGN oceniono na 7/8 punktów w skali NICE. Odjęto punkt z powodu braku informacji na temat konsekwentnego doboru pacjentów do badania.	
Podsumowanie siły interwencji		
Badanie wspomagające B2205J (ENSIGN) było wieloośrodkowym badaniem II fazy z jedną grupą badawczą, prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z komórek B. Badanie miało podobny plan i włączono do niego porównywalne populacje pacjentów, jak w badaniu rejestracyjnym B2202. Główną różnicę pomiędzy tymi dwoma badaniami stanowiła definicja pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności, czyli ORR, który był mierzony w ciągu 6 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Kymriah w badaniu B2205J w porównaniu z 3 miesiącami w badaniu rejestracyjnym. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu wspomagającym było zbliżone do wyników otrzymanych z badania głównego.		
Badanie 2		
Nazwa badania	ELIANA - B2202	
Ocena siły interwencji - typ badania	jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	nie dotyczy
	Okres obserwacji	Mediana czasu trwania obserwacji w badaniu definiowanej jako czas od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty ukończenia lub przerwania udziału w obserwacji przed datą odcięcia danych wyniosła 16,0 miesięcy (zakres: 0,4-34,4).
	Okres leczenia	Mediana czasu od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty odcięcia danych wyniosła 24,2 miesiąca (zakres: 4,5-35,1). Badanie nadal trwa.
	Liczba pacjentów	Populacja ITT= 97 Populacja FAS= 79 (otrzymali infuzję Kymriah)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Czas trwania remisji (DOR)	
	Drugorzędowy	
	Populacja FAS % braku zdarzeń po 12 mies.= 66,3 % braku zdarzeń po 18 mies.= 66,3 Mediana (mies.)= NE (95%CI: 20,0; NE)	
Punkt końcowy 2	Przeżycie wolne od nawrotu (RFS)	
	Drugorzędowy	
	Populacja FAS % braku zdarzeń po 12 mies.= 66,6 (95%CI: 51,6; 77,8) % braku zdarzeń po 24 mies.= 63,5 (95%CI: 48,1; 75,5) Mediana (mies.)= NE (95%CI: 12,1; NE)	
Punkt końcowy 3	Całkowity wskaźnik remisji (ORR): CR+CRi w ciągu trzech mies. od podania TIS (ocena przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC));	
	Pierwszorzędowy	
	Wartość p	p<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 81.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 72.1
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 90
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	
Opis	wynik podany w % dla populacji FAS=77	

	Ocena tego punktu końcowego odbywała się w ciągu 3 miesięcy po infuzji produktu leczniczego. Remisję całkowitą (CR) definiowano w badaniu jako spełnienie łącznie następujących kryteriów: • <5% limfoblastów w szpiku kostnym na podstawie morfologii, • <1% blastów krążących w krwi obwodowej, • brak dowodów na obecność choroby zlokalizowanej pozaszpikowo, • liczba neutrofilii >1,0×10 ⁹ /L, • liczba płytek krwi >100×10 ⁹ /L, • brak przetoczeń płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności choroby. Definicja remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, CR with incomplete blood count recovery) była zgodna z definicją remisji całkowitej, z wyjątkiem wystąpienia przynajmniej jednego z następujących warunków: liczba neutrofilii ≤1,0×10 ⁹ /L; liczba płytek krwi ≤100×10 ⁹ /L; przetoczenie płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności chorób.
Punkt końcowy 4	Wskaźnik remisji całkowitej (CR) lub wskaźnik remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi), z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową
	Drugorzędowy CR, n (%)= 47/77 (61) CRi, n(%)= 16/77 (20,8) Remisję całkowitą (CR) definiowano w badaniu jako spełnienie łącznie następujących kryteriów: • <5% limfoblastów w szpiku kostnym na podstawie morfologii, • <1% blastów krążących w krwi obwodowej, • brak dowodów na obecność choroby zlokalizowanej pozaszpikowo, • liczba neutrofilii >1,0×10 ⁹ /L, • liczba płytek krwi >100×10 ⁹ /L, • brak przetoczeń płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności choroby.
Punkt końcowy 5	Czas wolny od zdarzeń (EFS)
	Drugorzędowy % braku zdarzeń po 6 mies= 73% (95%CI: 60; 82) % braku zdarzeń po 12 mies.= 50% (95%CI: 35; 64) Mediana EFS (mies.)= nie osiągnięta
Przeżycie	
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite (OS)
	Drugorzędowy Populacja FAS: % OS po 12 mies.= 76,4 (95%CI: 65,0; 85,0) % OS po 24 mies.= 66,2 (95%CI: 52,9; 76,5) % OS po 36 mies.= 66,2 (95%CI: 52,9; 76,5) Mediana OS= NR (95%CI: NE; NE)
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem	
Punkt końcowy 1	Zdarzenia niepożądane
	inny W badaniu ELIANA (mediana czasu obserwacji wynosiła 13,1 mies., na podstawie publikacji Maude 2018) wszyscy pacjenci, którym podano tisagenlecleucel doświadczyli co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego, z czego 95% podejrzewanych było o związek z leczeniem (73% stopnia 3. lub 4.). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 67 (89%) pacjentów w ciągu 8 tygodni od podania infuzji i dotyczyły one wystąpienia: zespołu uwalniania cytokin (77%), cytopenii trwającej powyżej 28 dni (37%), infekcji (43%), neutropenii z gorączką (35%), zdarzeń neurologicznych (40%, u 10/30 pacjentów (13%) były to zdarzenia stopnia 3., najczęściej objawiały się one: encefalopatią, stanem zmieszania, delirium, drżeniem, pobudzeniem, sennością), zespołu rozpadu guza nowotworowego (4%). Najczęściej występującymi ogółem w badaniu ELIANA niehematologicznymi AE były: zespół uwalniania cytokin (CRS) (77%), gorączka (40%), zmniejszony apetyt (39%), gorączka neutropeniczna (36%) i ból głowy (36%). Najczęściej notowanymi AEs, których wystąpienie wiąże się z zastosowanym leczeniem był CRS (77,3%) oraz hipoglobulinemia (29,3%).
Punkt końcowy 2	Zgony
	Drugorzędowy 31,6% (25/79) pacjentów zmarło w 24 mies. okresie obserwacji
Jakość życia	

Punkt końcowy 1	Zmiana jakości życia- kwestionariusz EQ-5D inny
	Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,9 mies. (IQR: 5,3; 13,5). W przypadku kwestionariusza EQ-5D średnie zmiany liczby punktów wzrastały względem wartości wyjściowej w 3., 6., 9., i 12. miesiącu. Zmiana względem wartości wyjściowej: 28 dzień= 8,32 (95%CI: -0,34; 16,54) 3 mies.= 16,8 (95%CI: 9,4; 24,3) 6 mies.= 17,4 (95%CI: 9,0; 25,7) 9 mies.= 18,8 (95%CI: 7,8; 29,9) 12mies.= 24,7 (95%CI: 13,5; 35,9)
Punkt końcowy 2	Zmiana jakości życia- kwestionariusz PedQL inny
	Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,9 mies. (IQR: 5,3; 13,5). Poprawa średnich zmian liczby uzyskanych punktów w kwestionariuszu PedsQL w miesiącach 3., 6., 9. i 12. była wyższa niż minimalna klinicznie istotne różnica wynosząca 4,36 punktów. Zmiana względem wartości wyjściowej: 28 dzień= 4,02 (95%CI: -1,06; 9,39) 3 mies.= 13,3 (95%CI: 8,9; 17,0) 6 mies.= 16,05 (95%CI: 9,81; 22,13) 9 mies.= 17,7 (95%CI: 9,62; 26,11) 12mies.= 27,21 (95%CI: 14,89; 39,49)

Wykres Kaplana-Mayera



Wykres dot. czasu trwania remisji, przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego

Ograniczenia badania

- badanie ELIANA było jednoramienne;
- spośród 97 pacjentów włączonych do badania 79 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah; u 8 pacjentów (8%) wytworzenie produktu Kymriah nie było możliwe; powody zakończenia udziału w badaniu przed infuzją produktu leczniczego Kymriah obejmowały zgon (n=7; 7%) lub zdarzenia niepożądane (n=3; 3%) w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah w badaniu klinicznym.
- 87% pacjentów (69/79) otrzymała terapię pomostową oczekując na produkt leczniczy Kymriah. Nie można wykluczyć wpływu terapii pomostowej na końcowy efekt kliniczny.

- do oceny jakości życia w badaniu ELIANA włączono jedynie pacjentów w wieku powyżej 8 lat (8 – 23 lat, 58/75 (77%)). Ponadto, spośród pacjentów włączonych do analizy QoL, na początku badania kwestionariusz PedQL wypełniło 86% (50 osób) pacjentów, a kwestionariusz EQ-5D 83% (48 osób) pacjentów. Natomiast wyniki dot. jakości życia po 12 miesiącach pochodzą jedynie od 14 osób. Im dłuższy okres obserwacji, tym mniejsza była liczba pacjentów, która udzieliła odpowiedzi dotyczących jakości życia. Tym samym uzyskane wyniki mogą nie odpowiadać realnym zmianom w zakresie jakości życia obserwowanym w całkowitej populacji włączonej do badania

Ocena jakości badania

Skala oceny	NICE	
Ocena wg skali NICE	Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Nie odnaleziono
	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
	Czy badanie było prospektywne?	TAK
	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
	Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK
Wynik oceny	Badanie ELIANA oceniono na 7/8 punktów w skali NICE. Utrata punktu nastąpiła na skutek: braku informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania, braku definicji punktów końcowych.	

Podsumowanie siły interwencji

Wyniki badania głównego (ELIANA) wykazały, że tisagenlecleucel poprawił ORR: 81,8 % pacjentów, których podano infuzję miało najlepszą ogólną odpowiedź choroby w zakresie CR lub CRi, zgodnie z oceną IRC. Czterdziestu siedmiu pacjentów (61%) miało najlepszą odpowiedź CR w ciągu pierwszych 3 miesięcy po infuzji, a 16 pacjentów (21,3%) miało najlepszą odpowiedź CRi. Mediana OS oraz DOR nie została osiągnięta.

Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany na podstawie jednoramiennego badania ELIANA, w którym wzięło udział 97 pacjentów, z czego 79 pacjentów otrzymało infuzję leku Kymriah. Na podstawie tego badania wykazano skuteczność produktu Kymriah w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył całkowitego wskaźnika remisji (ORR) obejmującego liczbę zarówno całkowitej remisji (CR) jak i całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi). Analizowano także przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od zdarzeń. Oprócz analizy skuteczności przeprowadzono także analizę bezpieczeństwa oraz ocenę jakości życia. Badanie wykazało, że u około 66% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w ciągu 3 miesięcy po leczeniu. 12 miesięcy po leczeniu prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 70%. W badaniu wspomagającym (ENSIGN) oszacowaną medianę OS, która wyniosła 29,9 mies. (95%CI: 15,1; 42,4). Wyniki pozostałych punktów końcowych, dotyczące skuteczności, w badaniu wspomagającym było zbliżone do wyników otrzymanych z badania głównego.

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL

Ocena bezpieczeństwa opiera się na łącznie 194 pacjentach (w tym dzieciach, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B i DLBCL), którzy otrzymali produkt leczniczy Kymriah w dwóch wieloośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych. ALL z komórek B Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały opisane u 79 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Kymriah w infuzji w ramach wieloośrodkowego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019B2202. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (77%), zakażenia (73%), hipogammaglobulinemia (53%), gorączka (42%) i zmniejszone łaknienie (38%).

8. Szacowanie LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

9. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj,	Wynik oceny	Uzasadnienie
GBA 2020 Niemcy	pozytywna	Stanowisko: GBA rekomenduje refundację terapii tisagenlecleucelem u pacjentów do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
HAS 2018 Francja	pozytywna	Stanowisko: Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah we wskazaniu: leczenie dzieci i dorosłych w wieku do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Uzasadnienie: Dane pochodzące z dwóch jednoramiennych badań klinicznych dotyczących skuteczności wykazują na uzyskanie wysokiego odsetka remisji całkowitej po 3 miesiącach i utrzymującej się u około 40% pacjentów remisji całkowitej po medianie okresu obserwacji wynoszącej 9 miesięcy. Agencja podkreśla konieczność pozyskania danych dla dłuższego okresu obserwacji, biorąc pod uwagę niepewność dot. skuteczności, bezpieczeństwa krótko- i długoterminowego, a także złożoność procesu leczenia. Dodatkowo istnieje konieczność pozyskania danych z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii w grupie pacjentów 3 lat.
NCPE 2019 Irlandia	pozytywna warunkowa	Uzasadnienie: Refundacja terapii tisagenlecleucelem nie jest brana pod uwagę, chyba że dojdzie do poprawy stosunku kosztów-efektywności w porównaniu do istniejących metod leczenia (blinatumomab i schemat chemioterapii FLA-IDA: fludarabina, cytarabina, idarubicyn).
SMC 2019 Szkocja	pozytywna	Stanowisko: The Scottish Medicines Consortium rekomenduje refundację tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po allo-HSCT lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Uzasadnienie: Stosowanie tisagenlecleucelu w jednoramiennym, otwartym badaniu II fazy wiązało się z ogólnym wskaźnikiem remisji wynoszącym 81% w okresie 3 miesięcy od podania

		<p>leczenia w populacji dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek B z obecnością antygenu CD19.</p> <p>SMC bierze pod uwagę fakt, iż tisagenlecleucel ma status leku sierocego i może zaakceptować większą niepewność dotyczącą wyników analizy ekonomicznej.</p>
CADTH 2019 Kanada	pozytywna warunkowa	<p>Stanowisko: Agencja rekomenduje refundację terapii tisagenlecleucelem u dzieci i młodych dorosłych, w wieku od 3 do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, u których stwierdzono nawrót choroby po allo-HSCT lub niekwalifikujących się do transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, pod warunkiem obniżenia ceny.</p> <p>Uzasadnienie: W rekomendacji podkreślono, iż istnieje wiele niepewności związanych z ograniczonymi danymi długoterminowymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. CADTH zaznacza również, iż konieczna jest co najmniej 10% obniżka ceny, aby ICUR wyniósł poniżej 50 000 USD za QALY. Wyniki należy interpretować z ostrożnością w świetle niepewności dowodów klinicznych.</p>
ZIN 2018 Holandia	pozytywna	<p>Stanowisko: Agencja rekomenduje refundację produktu Kymriah u pacjentów do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie tisagenlecleucelu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy i praktyką kliniczną. Leczenie wykazuje wartość dodaną w porównaniu ze standardowym leczeniem nawrotowej/opornej B-ALL u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych lub pacjentów, u których nie wykonano przeszczepu. Na tej podstawie tisagenlecleucel kwalifikuje się do włączenia do pakietu podstawowego. W stanowisku podkreślono wysoki koszt produktu leczniczego. Zwraca się uwagę na wysoki koszt leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta tj.: 320 000 EUR.</p>
NICE 2018 Wielka Brytania	pozytywna warunkowa	<p>NICE rekomenduje terapię tisagenlecleucelem w ramach Cancer Drugs Fund jako opcję terapeutyczną w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B dla osób do 25. roku życia pod warunkiem spełnienia zapisów umowy dotyczącej dalszego zbierania danych.</p> <p>Uzasadnienie: Aktualnym sposobem leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest zwykle terapia blinatumomabem lub chemioterapia ratunkowa. Dowody z badań klinicznych sugerują, że w porównaniu z obecnie dostępnym leczeniem pacjenci, którzy otrzymają tisagenlecleucel mogą żyć dłużej lub może u nich wystąpić późniejszy nawrót choroby. Jednakże zaznaczono, iż dowody z badań są niepewne i nie wiadomo, czy tisagenlecleucel leczy ostrą białaczkę limfoblastyczną. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić koszty leczenia działań niepożądanych stosowania leku Kymriah oraz czy pacjenci będą potrzebować kolejnego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku. Najbardziej wiarygodne oszacowania kosztów-efektywności stosowania tisagenlecleucelu są wyższe niż te, które NICE zazwyczaj uznaje za dopuszczalne. Oczekiwana długość życia osób z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną jest trudna do oszacowania. Tisagenlecleucel nie spełnia kryteriów NICE dla terapii schyłku życia. Z tego powodu tisagenlecleucel nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania w ramach NHS. Zgromadzenie większej liczby danych dot. punktów końcowych tj.: PFS, OS, konieczności wykonania kolejnego przeszczepu komórek macierzystych i konieczności stosowania preparatów immunoglobulin może zmniejszyć niepewność dotyczącą dowodów klinicznych i opłacalności stosowania tisagenlecleucelu.</p>

11. Ocena niepewności wnioskowania

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Kymriah we wskazaniu: leczenie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Ograniczenia badania ELIANA i ENSIGN:

- badanie ELIANA było jednoramienne;
- spośród 97 pacjentów włączonych do badania 79 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah; u 8 pacjentów (8%) wytworzenie produktu Kymriah nie było możliwe; powody zakończenia udziału w badaniu przed infuzją produktu leczniczego Kymriah obejmowały zgon (n=7; 7%) lub zdarzenia niepożądane (n=3; 3%) w okresie oczekiwania na wytworzenie produktu leczniczego Kymriah w badaniu klinicznym.
- w badaniu ELIANA 87% pacjentów (69/79) otrzymała terapię pomostową oczekując na produkt leczniczy Kymriah, natomiast w badaniu ENSIGN 89,1% (57/64). Nie można wykluczyć wpływu terapii pomostowej na końcowy efekt kliniczny.
- do oceny jakości życia w badaniu ELIANA włączono jedynie pacjentów w wieku powyżej 8 lat (8 – 23 lat, 58/75 (77%)). Ponadto, spośród pacjentów włączonych do analizy QoL, na początku badania kwestionariusz PedQL wypełniło 86% (50 osób) pacjentów, a kwestionariusz EQ-5D 83% (48 osób) pacjentów. Natomiast wyniki dot. jakości życia po 12 miesiącach pochodzą jedynie od 14 osób. Im dłuższy okres obserwacji, tym mniejsza była liczba pacjentów, która udzieliła odpowiedzi dotyczących jakości życia. Tym samym uzyskane wyniki mogą nie odpowiadać realnym zmianom w zakresie jakości życia obserwowanym w całkowitej populacji włączonej do badania;

12. Dodatkowe informacje

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Kymriah, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

13. Piśmiennictwo

Tabela 14 Źródła danych

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/239/AWA/239_AWA_OT.4331.40.2020%20Kymriah_eqz_BIP.pdf
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709866?articleTools=true
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02228096