



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu:**

**W leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Spis treści</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2</b>   | <b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b>                               | <b>3</b>  |
| <b>3</b>   | <b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b>                    | <b>4</b>  |
| 3.1        | PRZEDMIOT ANALIZY  | 4         |
| 3.2        | OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ                    | 4         |
| 3.3        | OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ                          | 4         |
| 3.4        | OCENA SIŁY INTERWENCJI                                       | 4         |
| 3.5        | OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH                              | 5         |
| 3.6        | OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA                               | 5         |
| 3.7        | PODSUMOWANIE   | 5         |
| <b>4</b>   | <b>PRZEDMIOT ANALIZY</b>                                     | <b>6</b>  |
| 4.1        | Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego              | 6         |
| 4.2        | Dodatkowe informacje   | 7         |
| <b>5</b>   | <b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b>             | <b>7</b>  |
| 5.1        | Opis stanu klinicznego                                       | 7         |
| 5.2        | Obciążenie chorobą na podstawie GBD                          | 8         |
| 5.3        | Technologie alternatywne                                     | 10        |
| 5.3.1.     | Technologie alternatywne wg EMA                              | 10        |
| 5.3.2.     | Przegląd wytycznych praktyki klinicznej                      | 10        |
| 5.3.3.     | Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia | 12        |
| 5.3.4.     | Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce                     | 12        |
| <b>6.</b>  | <b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b>                             | <b>13</b> |
| <b>7.</b>  | <b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b>                       | <b>13</b> |
| 7.1.1.     | Ocena jakości badań włączonych do analizy                    | 13        |
| 7.1.2.     | Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych                 | 14        |
| <b>8.</b>  | <b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b>                                | <b>14</b> |
| <b>9.</b>  | <b>SZACOWANIE LYG</b>  | <b>18</b> |
| <b>10.</b> | <b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b>                 | <b>18</b> |
| <b>11.</b> | <b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b>                        | <b>22</b> |
| <b>12.</b> | <b>DODATKOWE INFORMACJE</b>                                  | <b>22</b> |
| <b>13.</b> | <b>PIŚMIENNICTWO</b>   | <b>22</b> |

---

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

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

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY


Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem u chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

Obecnie w analizowanej populacji refundowany jest szereg leków w ramach katalogu chemioterapii oraz piksantron w ramach programu lekowego „B.93. Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)”. Ponadto zgodnie z załącznikiem nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego objęty finansowaniem jest również autologiczny przeszczep komórek macierzystych, allogeniczny przeszczep komórek macierzystych oraz radioterapia. Jednocześnie w leczeniu opornego lub nawrotowego DLBCL, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, nie są refundowane zalecana przez najnowsze wytyczne kliniczne następujące terapie: polatuzumab vedotin, terapia CAR-T, lonkastuksymab tesirine i selinexor.

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej przyjęto za danymi z raportu Agencji dla leku Kymriah w DLBCL OT.4331.38.2020. Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie  pacjentów rocznie.

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wg najbardziej aktualnych danych w badaniu JULIET mediana OS ocenionego w grupie 115 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosła 11,1 miesięcy. Mediana OS w całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=167) wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI: 5,8; 11,7). Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy ocenione w grupie 115 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosło 36,2%. W całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=167) prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy wyniosło 29%.

Pierwoszorędowym punktem końcowym w badaniu JULIET był całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią obejmującą odpowiedź całkowitą lub częściową na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano (Cheson 2014). Wśród 99 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyprodukowanego w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych, 54,5% uzyskało odpowiedź na leczenie, w tym 41,4% uzyskało odpowiedź całkowitą, a 13,1% odpowiedź częściową. W całej grupie pacjentów, dla których produkt Kymriah wytworzono w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych (N=147), ORR wyniósł 36,7% (CR = 27,9%, PR = 8,8%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenia nie została osiągnięta.

W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania badania JULIET z dwoma historycznymi zestawami danych: badaniem SCHOLAR-1 i połączonymi wynikami z faz przedłużonych badania CORAL. Grupy historyczne uwzględniały m.in. pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych chemioterapią ratunkową. Porównanie pośrednie metodą MAIC w zakresie ORR/CR i OS przeprowadzono dla: 1) pacjentów z badania JULIET, którzy otrzymali infuzję Kymriah i 2) wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania JULIET. Uwzględniono dane z badania JULIET dla daty odcięcia 08.12.2017 r. Porównanie wyników z badania JULIET (wszyscy zakwalifikowani pacjenci) z badaniem SCHOLAR-1, utrzymało znamienne przewagę leku Kymriah (różnica w ORR wyniosła 19,2%,  $p < 0,01$ ) wykazaną dla porównania przy uwzględnieniu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali infuzję Kymriah. Natomiast porównanie w zakresie OS wykazało mniejszą różnicę między Kymriah a terapią ratunkową przy uwzględnieniu wyników wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania JULIET (odpowiednio analiza 1: 11,7 miesiąca vs 6,3 miesiąca, HR=0,681 (95%CI: 0,48; 0,96),  $p < 0,05$ ; analiza 2: 8,4 miesiąca vs. 6,3 miesiąca, HR=0,781 (95%CI: 0,59; 1,04),  $p = 0,12$ ). W porównaniu badania JULIET

---

(pacjenci poddani infuzji) z badaniem CORAL różnica w ORR i CR wyniosła ok. 12% ( $p < 0,05$ ) na korzyść leku Kymriah. Gdy w analizie uwzględniono wszystkich włączonych pacjentów do badania JULIET, odsetki odpowiedzi były zbliżone między badaniami (ORR=-5%,  $p=0,32$ , CR=-1,7%,  $p=0,71$ ). Mediana OS od ostatniego nawrotu była znacząco lepsza w badaniu JULIET, zarówno w grupie, która otrzymała infuzję (mediana 16,3 miesiąca, 95% CI: 11,5, NR), jak i w grupie wszystkich włączonych pacjentów (mediana 10,6 miesiąca, 95% CI: 8,3; 16,3) w porównaniu z medianą 5,8 miesiąca (95% CI: 4,7, 7,2) w badaniu CORAL ( $p < 0,01$ ) (odpowiednio analiza 1) HR=0,412; 95%CI: 0,31; 0,54, analiza 2) HR=0,532; 95%CI: 0,42; 0,68).

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Głównym badaniem rejestracyjnym leku Kymriah, w którym oceniono jego skuteczność i bezpieczeństwo w analizowanym wskazaniu, było jednoramienne badanie JULIET. Badanie JULIET oceniono na 7/8 pkt w skali NICE co wskazuje na jego dobrą jakość. Zdaniem EMA, wyniki oceny skuteczności należy interpretować w populacji ITT, gdyż z uwagi na wydłużony czas oczekiwania na przygotowanie i infuzję produktu Kymriah, część pacjentów ze złym rokowaniem przerwała udział w badaniu, co mogło wpłynąć potencjalnie na infuzję produktu Kymriah wyłącznie u pacjentów z lepszym rokowaniem.

Brak grupy kontrolnej w badaniu JULIET uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej leku Kymriah względem terapii alternatywnych, które można zastosować w analizowanym stanie klinicznym. W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC leku Kymriah z chemioterapią ratunkową, jednak z uwagi na charakter porównania i wynikającego z niego liczne ograniczenia, przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

### 3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Głównym badaniem rejestracyjnym leku Kymriah w analizowanym wskazaniu było jednoramienne badanie JULIET. Badanie JULIET oceniono na 7/8 pkt w skali NICE co wskazuje na jego dobrą jakość. Brak grupy kontrolnej w badaniu uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej leku Kymriah względem terapii alternatywnych, które można zastosować w analizowanym stanie klinicznym. W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC leku Kymriah z chemioterapią ratunkową, jednak z uwagi na charakter porównania i wynikającego z niego liczne ograniczenia, przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Około 31% pacjentów zakończyło udział w badaniu JULIET przed infuzją leku Kymriah. Dla 13 pacjentów (8%) produkt leczniczy Kymriah nie mógł być wytworzony. W badaniu JULIET, w celu ustabilizowania stanu klinicznego, u 90% pacjentów przed podaniem produktu Kymriah zastosowano chemioterapię pomostową. Nie można wykluczyć, że dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny.

Zdaniem EMA, wyniki oceny skuteczności leku Kymriah należy interpretować w populacji ITT, gdyż z uwagi na wydłużony czas oczekiwania na przygotowanie i infuzję produktu Kymriah, część pacjentów ze złym rokowaniem przerwała udział w badaniu, co mogło wpłynąć potencjalnie na infuzję leku wyłącznie u pacjentów z lepszym rokowaniem. Istnieją obawy, że analiza skuteczności terapii wyłącznie w populacji osób, które otrzymały infuzję leku, pomija wpływ czasu oczekiwania na lek i terapii pomostowej, co prowadzi do wzbogacenia populacji tych pacjentów o osoby o lepszym rokowaniu i prowadzi do przeszacowania skuteczności tisagenlecleucelu. Wyniki uzyskane w populacji ITT są gorsze względem wyników w populacji, która otrzymała infuzję leku.

### 3.7 PODSUMOWANIE

Lek Kymriah został zarejestrowany w UE 22 sierpnia 2018 r. Z uwagi na datę rejestracji nie spełnia on kryteriów TLI. Lek Kymriah w ocenianym wskazaniu był oceniany w Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r. Kymriah nie jest refundowany w Polsce. W analizowanym wskazaniu lek Kymriah został zarejestrowany na podstawie wyników jednoramiennego badania JULIET. W badaniu oceniono przeżycie całkowite pacjentów. W raporcie EMA przedstawiono wyniki analizy statystycznej względem historycznych grup kontrolnych metodą porównania pośredniego MAIC. Przy uwzględnieniu wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania JULIET oraz danych z grudnia 2017 r. wykazano istotną statystycznie przewagę leku Kymriah w zakresie OS w porównaniu z chemioterapią ratunkową uwzględniając dane z faz przedłużonych badania CORAL oraz brak różnicy przy uwzględnieniu danych z badania SCHOLAR-1.

## 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

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa</b>                        | Kymriah   |
| <b>Substancja czynna</b>                     | tisagenlecleucel  |
| <b>Kod ATC</b>                               | L01XX71   |
| <b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b> | 2018-08-22  |
| <b>Zarejestrowane wskazanie</b>              | W leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.  |
| <b>Oceniane wskazanie</b>                    | W leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.  |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                | Novartis Europharm Limited  |
| <b>Postać farmaceutyczna</b>                 | dyspersja do infuzji  |
| <b>Droga podania</b>                         | dożylna   |
| <b>Dawkowanie</b>                            | Dawkowanie u dorosłych pacjentów z DLBCL to 0,6 do 6 x 10 <sup>8</sup> żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).  |
| <b>Schemat leczenia</b>                      | <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 (WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi <math>\leq 1\ 000</math> krwinek/<math>\mu</math>l.</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 <math>&gt;1\ 000</math> krwinek/<math>\mu</math>l, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.</p> <p>Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (250 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 3 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 bendamustynę (90 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).</p> |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <p>Premedykacja przed infuzją:</p> <p>Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję 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.</p>  |
| <b>Czas leczenia</b>                  | Terapia jednorazowa  |
| <b>Szczegółowe warunki stosowania</b> | <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.</p> <p>Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.</p> |
| <b>Badania przy monitorowaniu</b>     | 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.  |

[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**

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| <b>Status leku sierocego</b>     | TAK |
| <b>Lek stosowany w onkologii</b> | TAK |
| <b>Lek biobodobny</b>            | NIE |
| <b>Lek generyczny</b>            | 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: C83.3

Obszar terapeutyczny: Nowotwory ukł. chłonnego

Opis problemu zdrowotnego

---

Pierwotne chłoniaki śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL/ PMBL) i chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) odmiana chłoniaków nieziarnicznych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL/ PMBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang. International Prognostic Index). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. PMBL może być histologicznie nie do odróżnienia od DLBCL.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation). Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 2–3%, jednak wyniki retrospektywnego badania Spanish Lymphoma Oncology Group wskazują, że 5-letnie skumulowane ryzyko transformacji w DLBCL może sięgać aż 7%. PMBL jest chłoniakiem rzadkim, stanowi 2–4% chłoniaków nieziarnicznych i 6–10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u dorosłych. Występuje głównie u młodych dorosłych, mediana wieku – 35 lat i występuje dwukrotnie częściej u kobiet.

## 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: Chłoniak nieziarniczny C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C83.3. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 11,0 (9,2 - 12,9) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 45,6 (36,2 - 56,9) 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: 138,9 (117,4 - 163,3);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 132,1 (110,9 - 156,1).



Wykres trendu dla DALY i YLL:

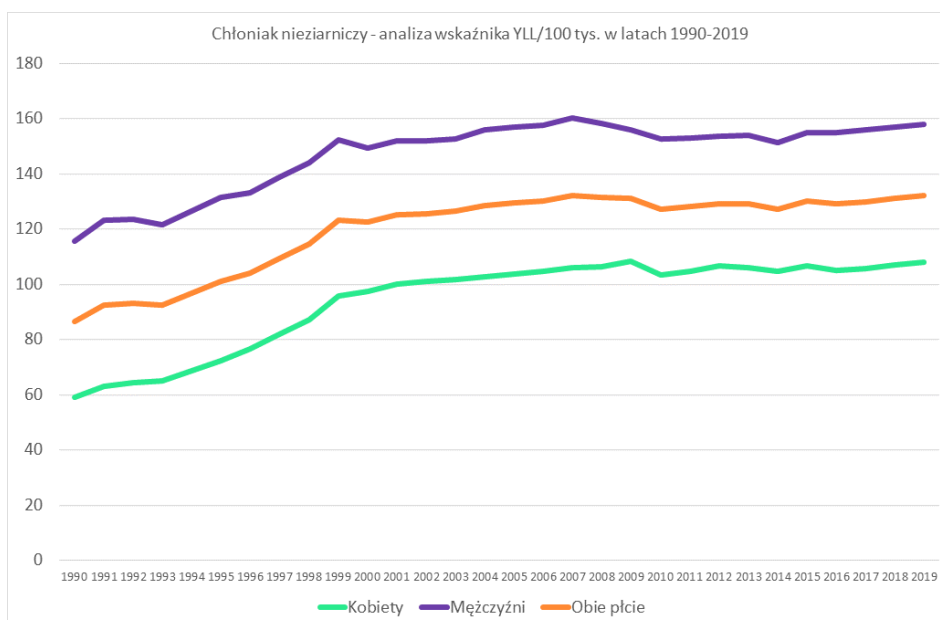
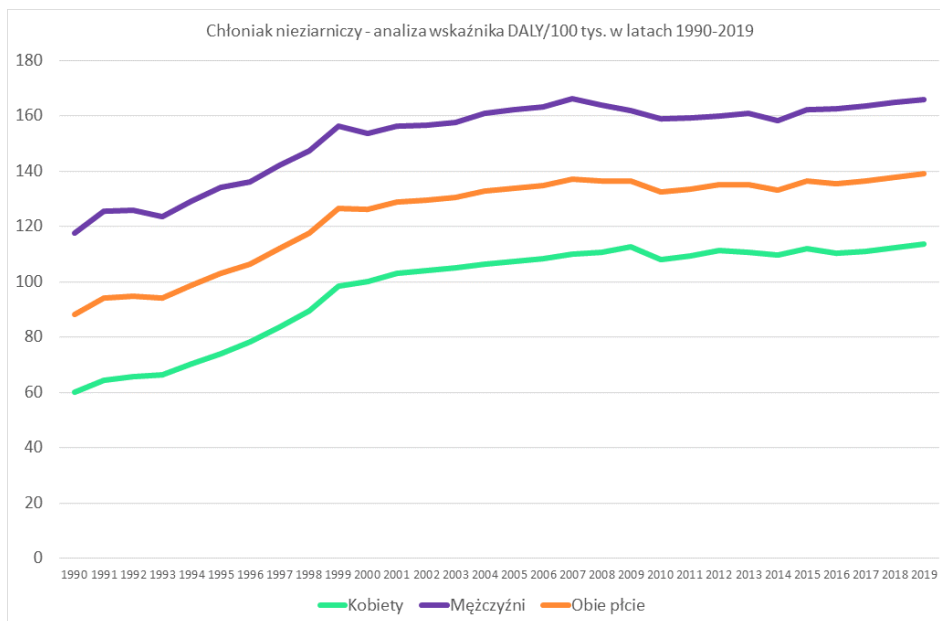


Tabela 3. Wagi niesprawności

| Rozpoznanie GBD       | Stopień ciężkości choroby   | Opis stanu zdrowia  | Waga niesprawności     |
|-----------------------|---|---|------------------------|
| Chłoniak nieziarniczy | Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa                                  | pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.  | 0.288<br>(0.193-0.399) |
| Chłoniak nieziarniczy | Nowotwór, przerzuty   | pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.  | 0.451<br>(0.307-0.6)   |
| Chłoniak nieziarniczy | 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<br>(0.377-0.687)  |
| Chłoniak nieziarniczy | Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków | pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.        | 0.049<br>(0.031-0.072) |

<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 **Chłoniak nieziarniczy**

|      | Obie płcie                     |
|------|--------------------------------|
| YLL  | 50 767,0 (42 632,0 - 59 977,3) |
| DALY | 53 385,4 (45 140,2 - 62 765,7) |

<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 uwzględnia 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.

#### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

W przypadku pacjentów z opornych lub nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych poprzedzonego chemioterapią wysokodawkową (HD-ASCT) z powodu wieku lub chorób współistniejących lub u których HD-ASCT nie może zostać wykonane z powodu braku odpowiedzi na chemioterapię ratunkową lub w przypadku nawrotu po HD-ASCT zalecane jest: udział w badaniach klinicznych, chemioterapia paliatywna i w rzadkich przypadkach drugi HD-ASCT lub allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

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

chemioterapia paliatywna w połączeniu z HD-ASCT lub allo-HSCT jeśli możliwe do przeprowadzenia.

#### 5.3.2. 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

Polskie wytyczne PTOK 2020 u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL (r/r DLBCL) rekomendują leczenie ratunkowe w postaci kolejnej chemioterapii, a następnie auto-HSCT w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi. Wytyczne wskazują, że u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT można zastosować leczenie polatuzumabem vedotin (zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) lub po nieskuteczności co najmniej dwóch linii leczenia – piksantron. Zgodnie z wytycznymi niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT.

Wytyczne ESMO 2015 w co najmniej II linii leczenia DLBCL zalecają zastosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie, a w przypadku uzyskania odpowiedzi przeprowadzenie auto-HSCT. Rekomendowana jest również radioterapia oraz allo-HSCT u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. Wytyczne wymieniają również pitoksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. W zaleceniach ESMO z 2021 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021/4 zalecają zastosowanie terapii zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T (Aksykabtagen ciloleuceł, Lisocabtagene maraleuceł, Tisagenlecleuceł) u pacjentów z r/r DLBCL po co najmniej dwóch chemoimmunoterapiach. W tej linii leczenia rekomendowane są również: chemioterapia spośród zalecanych w II i kolejnych liniach leczenia ( $\pm$  allo-HSCT w przypadku CR lub PR), udział w badaniu klinicznym,

paliatywna radioterapia zajętego miejsca, najlepsze leczenie wspomagające (BSC) oraz w co najmniej III linii leczenia dodatkowo lonkastuksymab tesirine i selinexor.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

|                      | <b>Organizacja, rok, kraj/zasięg<br/>Rekomendowane interwencje</b>   |
|----------------------|--|
| Wytyczna kliniczna 1 | <p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2020, Polska, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf</a></p> <p>Rekomendacje dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:<br/>           (1) chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);<br/>           (2) pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB);<br/>           (3) przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB);<br/>           (4) w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);<br/>           (5) nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);<br/>           (6) niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</p> <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu vedotin (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej.</p>   |
| Wytyczna kliniczna 2 | <p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021/4; USA, <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf</a></p> <p><u>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem DLBCL zalecane jest:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia anti-CD19 komórkami CAR-T (jeśli niezastosowana wcześniej)</li> <li>- udział w badaniu klinicznym</li> <li>- alternatywna terapia II lub kolejnych linii</li> <li>- paliatywna radioterapia zajętego miejsca</li> <li>- najlepsze leczenie wspomagające.</li> </ul> <p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów kwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) ± rytuksymab</li> <li>• DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab.</li> </ul> <p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GemOX ± rytuksymab</li> <li>• Polatuzumab vedotin ± bendamustyna ± rytuksymab</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – (doustnie lub dożylnie);</li> <li>• CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;</li> <li>• DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab;</li> <li>• GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• Gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab</li> <li>• Rytuksymab</li> <li>• Tafasitamab + lenalidomid;</li> </ul> <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuksymab vedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+;</li> <li>• Bendamustyna ± rytuksymab</li> <li>• Ibrutinib (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell)</li> <li>• Lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell).</li> </ul> <p>U pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową po chemioterapii II linii zalecane jest rozważenie przeprowadzenia allo-HSCT.</p> |

|                      | <b>Organizacja, rok, kraj/zasięg</b><br><b>Rekomendowane interwencje</b>  |
|----------------------|---|
|                      | <b>Terapia zalecana w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</b><br>- terapia anti-CD19 komórkami CAR-T (Aksykabtagen ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel) tylko po $\geq 2$ wcześniejszych schematach chemoimmunoterapii<br>- Lonkastuksymab tesirine (tylko po $\geq 2$ liniach leczenia systemowego)<br>- Selinexor (tylko po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego; w tym u pacjentów z progresją choroby po HSCT lub terapii limfocytami CAR T)  |
| Wytyczna kliniczna 3 | European Society for Medical Oncology, ESMO 2015, Europa, <a href="https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947184-6">https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947184-6</a><br>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): U pacjentów w wieku 65–70 lat w dobrym stanie sprawności i bez poważnych dysfunkcji narządowych zaleca się schematy ratunkowe z rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się HDC i ASCT. Schematy ratunkowe, takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon). BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem wysokodawkowym. Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia terapią z wysokimi dawkami, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna). Piksanton wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych. Jednakże Ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków.<br>Dostosowane zalecenia w związku z pandemią SARS-COV-2 (ESMO 2021; <a href="https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha">https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha</a> ).<br>Terapia CAR-T jest zalecana w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL. |

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

chemioterapia ratunkowa, a następnie auto-HSCT lub allo-HSCT u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, polatuzumab vedotin (zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem), piksantron, paliatywna radioterapia, inna terapia CAR-T, lonkastuksymab tesirine (Zynlonta) i selinexor (Nexpovio).

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

W zaleceniach ESMO z 2021 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T.

Wytyczne NCCN 2021/4 zalecają terapię CAR-T u pacjentów z r/r DLBCL po co najmniej dwóch chemoimmunoterapiach.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono głównie 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<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego: chemioterapia ratunkowa, piksantron. Ponadto zgodnie z załącznikiem nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego objęty finansowaniem jest również autologiczny przeszczep komórek macierzystych, allogeniczny przeszczep komórek macierzystych oraz radioterapia.

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

## 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 – opis  |
|--|
| W EPAR nie wskazano dokładnych danych epidemiologicznych.<br>Wyniki zaczerpnięto z AWA Kymriah nr: OT.4331.38.2020, zapadalność oszacowana wg danych KRN dla grupy chłoniaków niezziarniczych rozlanych (≥15 lat).   |
| Populacja docelowa   |
|  |
| Zakres min-max   |
|  |
| Zapadalność  |
|  |
| Źródła   |
| <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah</a><br><a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf</a> |
| Ograniczenia   |
| Wyniki zaczerpnięto z raportu Agencji dla leku Kymriah w DLBCL nr: OT.4331.38.2020. Ograniczenia danych podano w powyższym raporcie.   |

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania uwzględnionego w analizie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

#### Ocena jakości badania

|                     |  |     |
|---------------------|--|-----|
| Skala oceny         | NICE   |     |
|                     | Czy badanie było wieloośrodkowe?   | TAK |
|                     | Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?   | TAK |
|                     | Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   | TAK |
| Ocena wg skali NICE | 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 JULIET oceniono na 7/8 pkt w skali NICE. Jeden punkt odjęto z powodu niekonsekwentnego przeprowadzenia rekrutacji. |     |

Ograniczenia badania:

Badanie JULIET było badaniem jednoramiennym. Około 31% pacjentów zakończyło udział w badaniu JULIET przed infuzją leku Kymriah. Dla 13 pacjentów (8%) produkt leczniczy Kymriah nie mógł być wytworzony. Pacjentom w badaniu JULIET podawano różne ilości zmienionych limfocytów T. W badaniu JULIET, w celu ustabilizowania stanu klinicznego, u 90% pacjentów przed podaniem produktu Kymriah zastosowano

chemioterapię pomostową. Nie można wykluczyć, że dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny. Istnieją obawy, że analiza skuteczności terapii wyłącznie w populacji osób, które otrzymały infuzję leku, pomija wpływ czasu oczekiwania na lek i terapii pomostowej, co prowadzi do wzbogacenia populacji tych pacjentów o osoby o lepszym rokowaniu i prowadzi do przeszacowania skuteczności tisagenlecleucelu.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego JULIET (jednoramienne) oceniono według narzędzia NICE. Badanie JULIET oceniono na 7/8 pkt w skali NICE co wskazuje na jego dobrą jakość. Brak grupy kontrolnej w badaniu uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej leku Kymriah względem terapii alternatywnych, które można zastosować w analizowanym stanie klinicznym. W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC leku Kymriah z chemioterapią ratunkową, jednak z uwagi na charakter porównania i wynikającego z niego liczne ograniczenia, przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością. Zdaniem EMA, wyniki oceny skuteczności należy interpretować w populacji ITT, gdyż z uwagi na wydłużony czas oczekiwania na przygotowanie i infuzję produktu Kymriah, część pacjentów ze złym rokowaniem przerwała udział w badaniu, co mogło wpłynąć potencjalnie na infuzję produktu Kymriah wyłącznie u pacjentów z lepszym rokowaniem.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

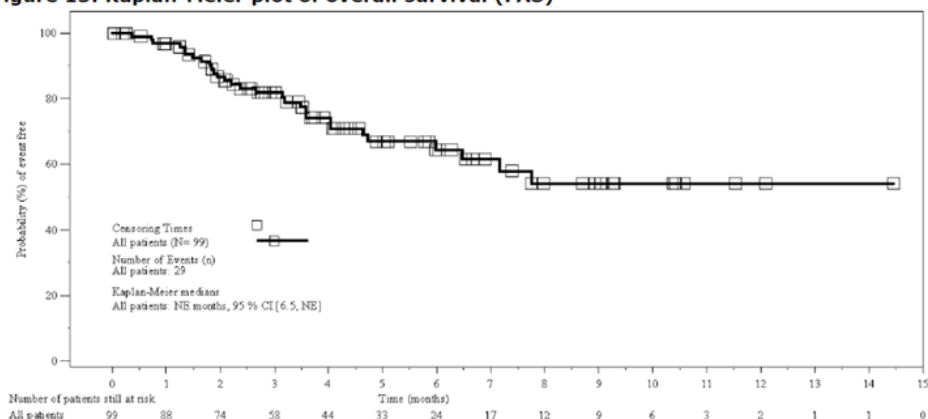
W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Nazwa badania                        | JULIET (C2201)   |  |
| Ocena siły interwencji - typ badania | wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy, jednoramienne |  |
| Charakterystyka badania              | Komparator z badania                                   | brak   |
|                                      | Okres obserwacji                                       | Dla ORR, DOR i OS - mediana czasu trwania obserwacji definiowanej jako czas od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty ukończenia lub przerwania obserwacji przed datą odcięcia danych wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 0,4-35,6). Mediana czasu od infuzji produktu leczniczego Kymriah do daty odcięcia danych wyniosła 26,0 miesięcy (zakres: 9,7-38,2). Wyniki PSF pochodzą z analizy dla daty odcięcia 08.09.2017 r. Wyniki EFS pochodzą z analizy dla daty odcięcia 08.03.2017 r. Wyniki jakości życia pochodzą z okresu obserwacji o medianie 19,3 miesiąca. Badanie nadal trwa. |
|                                      | Okres leczenia   | nie dotyczy  |
|                                      | Liczba pacjentów                                       | 167 pacjentów włączonych do badania, 115 otrzymało infuzję produktu leczniczego Kymriah, w tym 99 z głównej kohorty (pacjenci, którzy otrzymali lek Kymriah przygotowany w ośrodku w USA)  |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Przeżycie całkowite (OS)     |  |
| Drugorzędowy                 |  |
| Parametr statystyczny inny 1 | mediana (miesiące)   |
| Wartość                      | Wartość: 11.1  |
| Opis                         | Mediana OS ocenionego w grupie 115 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosła 11,1 miesiący. Mediana OS w całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=167) wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI: 5,8; 11,7).                           |
| Parametr statystyczny inny 2 | % prawdopodobieństwo przeżycia w 36 miesiącu   |
| Wartość                      | Wartość: 36.2  |
| Opis                         | Prawdopodobieństwo przeżycia w 36 miesiącu ocenione w grupie 115 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosło 36,2%. W całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=167) prawdopodobieństwo przeżycia w 36 miesiącu wyniosło 29%. |

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku Kymriah Data odcięcia danych 08.03.2017 r. Źródło: EPAR.

Figure 13: Kaplan-Meier plot of overall survival (FAS)



|  |  |
|--|--|
| Jakość życia   |  |
| ocena kwestionariuszem FACT-Lym  |  |
| Drugorzędowy   |  |
| Parametr statystyczny inny 1   | Średnia zmiana względem wartości początkowej u pacjentów z CR/ PR  |
| Opis   | Spośród 57 pacjentów z odpowiedzią na leczenie 39, 34, 30 i 21 wypełniło kwestionariusz odpowiednio w 3, 6, 12 i 18 miesiącu obserwacji. Zmiana wyniku FACT-G TS po 3 mies. wyniosła śr. 5,8 (SD 11,9)*, po 6 mies. śr. 5,8 (SD 13,9)*, po 12 mies. śr. 6,3 (SD 12,2)* i po 18 mies. 10,0 (SD 11,1)*. Zmiana wyniku FACT-Lym S po 3 mies. wyniosła śr. 3,2 (SD 7,4)*, po 6 mies. śr. 3,0 (SD 7,7)*, po 12 mies. śr. 3,7 (SD 6,5)* i po 18 mies. śr. 3,1 (SD 6,6)*. Zmiana wyniku FACT-Lym TOI po 3 mies. wyniosła śr. 5,9 (SD 14,5)*, po 6 mies. śr. 6,2 (SD 15,5)*, po 12 mies. śr. 6,8 (SD 15,6)* i po 18 mies. 9,2 (SD 13,6)*. Zmiana wyniku FACT-Lym TS po 3 mies. wyniosła śr. 9,4 (SD 17,1)*, po 6 mies. śr. 8,6 (SD 20,3)*, po 12 mies. śr. 9,6 (SD 17,9)* i po 18 mies. śr. 13,1 (SD 16,1)*. *wyniki wyższe niż dolna granica MCID ^wyniki wyższe niż górna granica MCID Wyniki uzyskiwane przez pacjentów wskazują na stopniową poprawę jakości życia pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie. |
| Kwestionariusz FACT-Lym składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (LymS, tj. Lymphoma Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. trial outcome index, FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania. Minimalne istotne klinicznie różnice przyjęte w badaniu JULIET: dla wyników kwestionariusza FACT-LymS wynoszą od 2,9 do 5,4 pkt, dla FACT-Lym trial outcome index (TOI) od 5,5 do 11 pkt, dla całkowitego (total score) FACT-Lym od 6,5 do 11,2 pkt, natomiast dla FACT-G od 3 do 7.  |  |
| ocena kwestionariuszem SF-36   |  |
| Drugorzędowy   |  |
| Parametr statystyczny inny 1   | średnia zmiana liczby punktów w SF-36 u pacjentów z CR lub PR, względem wartości początkowej   |
| Opis   | Wśród pacjentów po infuzji, którzy osiągnęli CR lub PR (n = 57), średnie zmiany względem wartości wyjściowych podskali dla ogólnego stanu zdrowia, vitalności, funkcjonowania fizycznego, roli-fizycznej i funkcjonowania społecznego SF-36 przewyższały MCID w miesiącach 3, 6, 12 i 18. W podskali zdrowia psychicznego SF-36 odnotowano poprawę w miesiącu 3, 6 i 12, ale średnie zmiany względem wartości początkowej nie przekroczyły wartości MCID. W podskali dotyczącej bólu ciała wykazano klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej po 3, 6 i 18 miesiącach. W zakresie ogólnej oceny dotyczącej funkcjonowania fizycznego średnie zmiany wyniku względem wartości początkowych przekroczyły MCID w 3, 6 i 18 miesiącu. Podsumowując, średnie zmiany punktacji w podskalach kwestionariusza SF-36 były pozytywne, większość z nich przekraczała MCID i wskazywała na polepszenie jakości życia zależnej od zdrowia.   |
| Dla kwestionariusza Short Form 36 Health Survey wersja 2 (SF-36) najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, a najniższa wartość — najwyższy poziom jakości życia. Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) w wynikach kwestionariusza SF-36 została oszacowana na 3 punkty w przypadku komponenty fizycznej, komponenty poczucia zdrowia psychicznego, vitalności, 4 punkty w przypadku podskali dotyczącej ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych, ograniczeniu w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego i funkcjonowania społecznego oraz 2 punkty dla ogólnego poczucia zdrowia. |  |

|   |   |
|---|---|
| przeżycie bez progresji (PFS) w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego (IRC) |   |
| Drugorzędowy  |   |
| Parametr statystyczny inny 1  | % prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w 6 miesiącu |
| Wartość   | Wartość: 40.2   |
|   | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 30.5           |

|  |   |
|--|---|
|  | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 49.7   |
| Opis   | Współczynnik PFS w 6 miesiącu w grupie 111 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniósł 40,2%, natomiast w całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=165) wyniósł 33,9% (95%CI: 25,8; 42,2). |
| Parametr statystyczny inny 2   | mediana (miesiące)  |
| Wartość  | Wartość: 5.1  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 4.4  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 5.8  |
| Opis   | Mediana PFS w grupie 111 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosła 5,1 miesiąca. Mediana PFS w całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=165) wyniosła 4,4 miesiąca (95%CI: 3,6; 5,1).   |
| PFS zdefiniowano jako czas do wystąpienia progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpi wcześniej. |   |

|  |   |
|--|---|
| przeżycie bez zdarzenia (EFS) w ocenie IRC   |   |
| Drugorzędowy   |   |
| Parametr statystyczny inny 1   | mediana (miesiące)  |
| Wartość  | Wartość: 2.6  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 2.1  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 3.1  |
| Opis   | Mediana EFS w grupie 99 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah, wyniosła 2,6 miesiąca.  |
| Parametr statystyczny inny 2   | % prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia w 12 miesiącu  |
| Wartość  | Wartość: 19.4   |
|  | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 6  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 38.3   |
| Opis   | Prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia w 12 miesiącu, w grupie 99 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah, wyniosło 19,4%. |
| EFS zdefiniowany jako czas od wlewu leku Kymriah do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby, zastosowania nowej terapii chłoniaka (wykluczając HSCT) lub zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpi wcześniej. Wyniki dotyczą 99 pacjentów z populacji FAS. |   |

|  |  |
|--|--|
| całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) w IRC  |  |
| Pierwszorzędowy  |  |
| Parametr statystyczny inny 1   | odsetek (%)  |
| Wartość  | Wartość: 54.5  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 44.2  |
|  | Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 64.6  |
| Opis   | Wśród 99 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyprodukowanego w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych, 54,5% uzyskało odpowiedź na leczenie, w tym 41,4% uzyskało odpowiedź całkowitą, a 13,1% odpowiedź częściową. W całej grupie pacjentów, dla których produkt Kymriah wytworzono w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych (N=147), ORR wyniósł 36,7% (CR = 27,9%, PR = 8,8%). |
| ORR określa odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią (BOR) obejmującą odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano (Cheson 2014). BOR definiowano jako najlepszą odpowiedź na leczenie odnotowaną od podania leku Kymriah do progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej. |  |

|  |  |
|--|--|
| czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w ocenie IRC   |  |
| Drugorzędowy   |  |
| Parametr statystyczny inny 1   | mediana (miesiące)                                   |
| Opis   | Mediana DOR nie została osiągnięta (95%CI: 10,0; NE) |
| Parametr statystyczny inny 2   | % prawdopodobieństwo braku nawrotu w 30 miesiącu     |
| Wartość  | Wartość: 60.8  |
| DOR definiowano jako czas od osiągnięcia CR lub PR do wystąpienia nawrotu lub zgonu z powodu DLBCL, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi jako pierwsze. Wynik analizowano dla 54 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. |  |



Dodatkowe informacje dot.

Komentarz

W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania badania JULIET z trzema historycznymi zestawami danych: badaniem SCHOLAR-1, połączonymi wynikami z faz przedłużonych badania CORAL i badaniem PIX301. Grupy historyczne uwzględniały m.in. pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych chemioterapią ratunkową lub piksantronem. Porównanie pośrednie metodą MAIC w zakresie ORR/CR i OS przeprowadzono dla: 1) pacjentów z badania JULIET, którzy otrzymali infuzję Kymriah i 2) wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania JULIET. Uwzględniono dane z badania JULIET dla daty odcięcia 08.12.2017 r. Dopasowanie do charakterystyk wyjściowych przeprowadzono dla dwóch z trzech zestawów danych (SCHOLAR i CORAL). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w badaniu SCHOLAR-1 wyniósł 26% (CR 7%, PR 18%). Porównanie wyników z badania JULIET (wszyscy zakwalifikowani pacjenci) z badaniem SCHOLAR-1, utrzymało znamienne przewagę leku Kymriah (różnica w ORR wyniosła 19,2%,  $p < 0,01$ ) wykazaną dla pierwszego porównania (tj. przy uwzględnieniu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali infuzję Kymriah). Natomiast porównanie w zakresie OS wykazało mniejszą różnicę między Kymriah a terapią ratunkową przy uwzględnieniu wyników wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania JULIET (odpowiednio analiza 1: 11,7 miesiąca vs 6,3 miesiąca, HR=0,681 (95%CI: 0,48; 0,96),  $p < 0,05$ ; analiza 2: 8,4 miesiąca vs. 6,3 miesiąca, HR=0,781 (95%CI: 0,59; 1,04),  $p = 0,12$ ). W porównaniu badania JULIET (pacjenci poddani infuzji) z badaniem CORAL różnica w ORR i CR wyniosła ok. 12% ( $p < 0,05$ ) na korzyść leku Kymriah. Gdy w analizie uwzględniono wszystkich włączonych pacjentów do badania JULIET, odsetki odpowiedzi były zbliżone między badaniami (ORR=-5%,  $p = 0,32$ , CR=-1,7%,  $p = 0,71$ ). Mediana OS od ostatniego nawrotu była znacząco lepsza w badaniu JULIET, zarówno w grupie, która otrzymała infuzję (mediana 16,3 miesiąca, 95% CI: 11,5, NR), jak i w grupie wszystkich włączonych pacjentów (mediana 10,6 miesiąca, 95% CI: 8,3; 16,3) w porównaniu z medianą 5,8 miesiąca (95% CI: 4,7, 7,2) w badaniu CORAL ( $p < 0,01$ ) (odpowiednio analiza 1) HR=0,412; 95%CI: 0,31; 0,54, analiza 2) HR=0,532; 95%CI: 0,42; 0,68). W badaniu PIX301 ORR wśród pacjentów leczonych piksantronem wyniósł 30%, a CR 20%. W badaniu JULIET dla daty odcięcia 08.12.2017 r. ORR wyniósł 33,9% a CR 24,2%. W raporcie EMA nie przedstawiono wyników porównania pośredniego.

Profil bezpieczeństwa tisagenlecleucel stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów z DLBL były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%).

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów z DLBL były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 88% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były: zakażenia (34%) i zespół uwalniania cytokin (23%).

Najczęstszymi (>25%) odchyleniami w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. była zmniejszona liczba limfocytów (95%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (82%), zmniejszona liczba białych krwinek (78%), zmniejszone stężenie hemoglobiny (59%) i zmniejszona liczba płytek krwi (56%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (82%) w porównaniu z czasem po upływie 8 tygodni od infuzji (48%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania JULIET opisano poniżej. Wyniki bezpieczeństwa zebrano dla okresu obserwacji o medianie 13,9 miesiąca.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (58%), infekcje (54%), gorączka (35%), biegunka (32%), nudności (29%), niedociśnienie (26%) i zmęczenie (26%).

Najczęstszymi (>25%) nieprawidłowościami hematologicznymi stopnia 3. i 4. były: zmniejszenie liczby limfocytów (95%), zmniejszenie liczby neutrofilii (81%), zmniejszenie liczby białych krwinek (77%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (59%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (55%).

---

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% pacjentów. Związek zdarzeń niepożądanych z leczeniem Kymriah może być trudny do oceny ze względu na czasową bliskość chemioterapii i wlewu Kymriah.

Trzech pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od infuzji, wszyscy z powodu progresji chłoniaka. Dodatkowe 47 zgonów wystąpiło ponad 30 dni po infuzji Kymriah, z czego 42 z powodu progresji chłoniaka, a trzech z powodu odpowiednio przewlekłej choroby nerek, krwotoku płucnego i sepsy.

Podsumowanie oceny siły interwencji

Wg najbardziej aktualnych danych w badaniu JULIET mediana OS ocenionego w grupie 115 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosła 11,1 miesiący. Mediana OS w całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=167) wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI: 5,8; 11,7). Prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy ocenione w grupie 115 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyniosło 36,2%. W całej populacji zakwalifikowanej do badania (N=167) prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy wyniosło 29%.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu JULIET był całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią obejmującą odpowiedź całkowitą lub częściową na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano (Cheson 2014). Wśród 99 pacjentów, którzy otrzymali infuzję produktu Kymriah wyprodukowanego w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych, 54,5% uzyskało odpowiedź na leczenie, w tym 41,4% uzyskało odpowiedź całkowitą, a 13,1% odpowiedź częściową. W całej grupie pacjentów, dla których produkt Kymriah wytworzono w zakładzie produkcyjnym firmy Novartis w Stanach Zjednoczonych (N=147), ORR wyniósł 36,7% (CR = 27,9%, PR = 8,8%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenia nie została osiągnięta.

W raporcie EMA przedstawiono wyniki analizy statystycznej względem historycznych grup kontrolnych metodą porównania pośredniego MAIC. Przy uwzględnieniu wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania JULIET oraz danych z grudnia 2017 r. wykazano istotną statystycznie przewagę leku Kymriah w zakresie OS w porównaniu z chemioterapią ratunkową uwzględniając dane z faz przedłużonych badania CORAL (HR=0,532; 95%CI: 0,42; 0,68). Natomiast przy uwzględnieniu danych z badania SCHOLAR-1 nie wykazano przewagi leku Kymriah nad chemioterapią ratunkową w zakresie OS (HR=0,781; 95%CI: 0,59; 1,04).

## 9. SZACOWANIE LYG

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST (ang. *restricted mean survival time*), która mierzy średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL). RMST można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (ang. *life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji względem wartości RMST komparatora.

Dla interwencji, dla których nie były dostępne badania z grupą kontrolną nie było możliwości przeprowadzenia analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym określenia wartości RMST.

## 10. 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: TAK

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13.** Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

| Organizacja, rok, zasięg/kraj, link   | Wynik oceny         | Uzasadnienie   |
|---|---------------------|--|
| CADTH, 2019, Kanada, <a href="https://cadth.ca/tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma-recommendations">https://cadth.ca/tisagenlecleucel-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma-recommendations</a>              | pozytywna warunkowa | Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny. Pomimo, iż wyniki pacjentów po zastosowaniu tisagenlecleucelu wydają się obiecujące, jest wiele niepewności związanych z ograniczonymi długoterminowymi danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. Ważnym obszarem niepewności jest również duża liczba pacjentów, którzy przerwali udział w badaniach przed i po wlewie tisagenlecleucelu. Nie ma również dowodów porównujących działanie leku Kymriah bezpośrednio z innymi terapiami CAR-T lub innymi interwencjami (np. przeszczepieniem komórek macierzystych). Wskazano również, że analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet dostarczone przez producenta należy interpretować z ostrożnością, gdyż niepewności związane z dowodami naukowymi nie mogły być w pełni rozwiązane w dostarczonych analizach. W porównaniu z chemioterapią paliatywną ICUR wyniósł 211 870 USD za QALY. Tisagenlecleucel raczej nie będzie terapią opłacalną, przy prognozie opłacalności wynoszącym 100 000 USD za QALY.  |
| NICE, 2019, Wielka Brytania, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta567">https://www.nice.org.uk/guidance/ta567</a>  | pozytywna warunkowa | Rekomendacja pozytywna tylko wtedy gdy spełnione są warunki zawarte w umowie o dostępie do leczenia (ang. managed access agreement).<br>W rekomendacji wskazano, że obecnie nie ma standardu leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii systemowego leczenia. Chemioterapia ratunkowa (chemioterapia mająca na celu kontrolę choroby) jest najbardziej powszechną opcją leczenia.<br>Dane z jednoramiennego badania z krótkim okresem obserwacji oraz małego badania obserwacyjnego sugerują, że pacjenci po terapii tisagenlecleucelem żyją dłużej lub uzyskują dłuższy czas do nawrotu choroby. Niemniej jednak potrzebne są dane z dłuższego okresu obserwacji. Ponadto nie ma danych z bezpośredniego porównania leku Kymriah z chemioterapią ratunkową, tym samym wielkość korzyści z zastosowania leku Kymriah względem chemioterapii jest trudna do ustalenia (...).<br>Tisagenlecleucel spełnia kryteria NICE dla leku przedłużającego przeżycie u schyłku życia. Oszacowania efektywności-kosztowej tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową są niepewne ze względu na ograniczenia danych. Z uwagi na fakt, że wyniki niektórych z tych oszacowań są wyższe niż zazwyczaj uznawane przez NICE za akceptowalne do stosowania w ramach NHS, oraz że oszacowania te wiążą się z wysokim stopniem niepewności, tisagenlecleucel nie może być rekomendowany do rutynowego stosowania w ramach NHS. |
| G-BA, 2020, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/4456/">https://www.g-ba.de/beschluesse/4456/</a>   | pozytywna           | Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) zdecydował w dniu 7 marca 2019 roku o włączeniu tisagenlecleucelu do listy leków refundowanych w procedurze leków sierocych. Powyższa decyzja została uchylona i poddana ponownej ocenie 17 października 2020 r. Tisagenlecleucel zgodnie z decyzją G-BA pozostał na liście leków refundowanych w ramach procedury leków sierocych. Decyzja pozostaje ważna do 1 października 2023 roku.<br>GBA zwraca uwagę, że z powodu dużych różnic pomiędzy badaniami klinicznymi między innymi w zakresie kryteriów włączenia pacjentów z DLBCL do badań brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego tisagenlecleucelu z obecnie stosowanymi terapiami. Istnieją przesłanki o dodatkowej korzyści płynącej z zastosowania tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z DLBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, jednakże obecny stan dowodów naukowych nie pozwala na przeprowadzenie porównania jakościowego tisagenlecleucelu z obecnie stosowanymi terapiami..  |
| SMC, 2019, Szkocja, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf</a> | pozytywna           | Terapia tisagenlecleucelem jest związana z odsetkiem całkowitej odpowiedzi na poziomie 53% uzyskanym w ramach jednoramiennego badania II fazy przeprowadzonego metodą otwartą w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym DLBCL. SMC podejmując decyzję wzięło pod uwagę korzyści z programu Patient Access Scheme (PAS), który poprawia opłacalność stosowania Kymriah. Ta decyzja jest uzależniona od dostępności PAS w ramach NHS w Szkocji lub od ceny na liście refundacyjnej, która może być równa lub niższa.  |

| Organizacja, rok, zasięg/kraj, link  | Wynik oceny         | Uzasadnienie   |
|--|---------------------|--|
| NCPE, 2019, Irlandia, <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/tisagenlecleucel-kymriah-for-dlbcl/">http://www.ncpe.ie/drugs/tisagenlecleucel-kymriah-for-dlbcl/</a>  | negatywna           | Rekomendacja negatywna warunkowo chyba, że zostanie poprawiona efektywność kosztowa terapii w stosunku do istniejących metod leczenia.<br>Leczenie z zastosowaniem tisagenlecleucelu związane jest z określonymi wymaganiami instytucjonalnymi, bardzo wysokim kosztem oraz ograniczonymi dowodami. The Health and Safety Executive (HSE) stoi w obliczu możliwości poniesienia ogromnych, niemożliwych do odzyskania kosztów, gdyby okazało się, że leczenie tisagenlecleucelem nie będzie tak skuteczne jak sugerują wysoce niepewne dane.   |
| Zorginstituut Nederland, 2019, Holandia, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakketa-dvies-sluisgeneesmiddel-tisagenlecleucel-kymriah">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakketa-dvies-sluisgeneesmiddel-tisagenlecleucel-kymriah</a>                                       | negatywna           | Zorginstituut nie rekomenduje dodania produktu Kymriah do podstawowej listy leków refundowanych, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą wyższości tisagenlecleucelu w zakresie skuteczności nad standardowym leczeniem. (...) W rekomendacji wskazano, że w przypadku pojawienia się nowych danych o skuteczności, Zorginstituut może to stanowić podstawę do ponownej oceny produktu Kymriah w zakresie objęcia refundacją.   |
| HAS, 2018, Francja, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/en/kymriah-tisagenlecleucel-anti-cd19-car-t">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/en/kymriah-tisagenlecleucel-anti-cd19-car-t</a>  | pozytywna           | Rzeczywista korzyść kliniczna z zastosowania Kymriah jest wysoka.<br>Kymriah dostarcza niewielkiej poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej jeśli chodzi o skuteczność leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po nieskuteczności co najmniej dwóch linii leczenia systemowego, opartej aktualnie na różnych schematach chemioterapii.<br>Dokładna ocena ilościowa efektów klinicznych była trudna z uwagi na brak badań porównawczych zastosowania tisagenlecleucelu z najpowszechniej stosowanymi schematami leczenia, pomimo iż była możliwość przeprowadzenia badania porównawczego.<br>Potrzebne są dane z dłuższego okresu, biorąc pod uwagę niepewności związane ze skutecznością i tolerancją a także złożoność procesu leczenia.<br>Zastosowanie CAR-T jest ograniczone do małej liczby pacjentów ze specjalnie wykwalifikowanych ośrodków.   |
| MSAC, 2019, Australia, <a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A2B10F9A03293BC8CA2583CF001C7A4D/\$File/1519.1%20Final%20updated%20PSD%20Nov%2019_redacted.pdf">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A2B10F9A03293BC8CA2583CF001C7A4D/\$File/1519.1%20Final%20updated%20PSD%20Nov%2019_redacted.pdf</a> | pozytywna warunkowa | Rekomendacja pozytywna, pomimo wysokiego kosztu, jeśli przyjęta cena nie będzie wyższa niż zawarta w przedłożonym wniosku oraz w przypadku zastosowania następujących środków mających na celu ograniczenie ryzyka związanego z finansowaniem terapii ze środków publicznych (m.in.):<br>- leczenie musi być prowadzone przez hematologa pracującego w multidyscyplinarnym zespole specjalizującym się w terapii komórkami CAR-T;<br>- leczenie musi być prowadzone w publicznym szpitalu trzeciego stopnia posiadającym odpowiednie kwalifikacje;<br>- brak opłaty za tisagenlecleucel w przypadku nieudanej infuzji;<br>- brak opłaty za tisagenlecleucel w przypadku pacjentów po przeprowadzonej aferezie, ale u których nie doszło do przeprowadzenia infuzji zmodyfikowanych limfocytów;<br>- limit do jednej udanej infuzji CAR-T w ciągu życia pacjenta;<br>- dane dotyczące stosowania terapii tisagenlecleucelem chłoniaków z komórek B w Australii powinny być rejestrowane przez australijski rejestr Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry, a koszt zbierania danych powinien pokrywać wnioskodawca;<br>- wstępny przegląd postępów leczenia po 1. roku celem oceny zastosowanych kryteriów włączenia pacjentów do leczenia oraz liczby leczonych pacjentów, z pełnym przeglądem skuteczności klinicznej i oceny kosztów-efektywności oraz wpływu na budżet, który przeprowadzi MSAC najpóźniej 2 lata po rozpoczęciu finansowania;<br>Dodatkowo MSAC radzi Ministrowi rozważenie szybkiego wprowadzenia dalszych strategii ograniczających ryzyko stosowania terapii w tym m.in. wprowadzenie konkurencyjności pomiędzy różnymi terapiami CAR-T w celu uzyskania najbardziej efektywnej ceny za terapię (...) |

---

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: wleczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego 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:

1. Głównym badaniem rejestracyjnym leku Kymriah w analizowanym wskazaniu było jednoramienne badanie JULIET. Badanie JULIET oceniono na 7/8 pkt w skali NICE co wskazuje na jego dobrą jakość. Brak grupy kontrolnej w badaniu uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej leku Kymriah względem terapii alternatywnych, które można zastosować w analizowanym stanie klinicznym. W raporcie EMA przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC leku Kymriah z chemioterapią ratunkową, jednak z uwagi na charakter porównania i wynikającego z niego liczne ograniczenia, przedstawione wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.
2. Około 31% pacjentów zakończyło udział w badaniu JULIET przed infuzją leku Kymriah. Dla 13 pacjentów (8%) produkt leczniczy Kymriah nie mógł być wytworzony. W badaniu JULIET, w celu ustabilizowania stanu klinicznego, u 90% pacjentów przed podaniem produktu Kymriah zastosowano chemioterapię pomostową. Nie można wykluczyć, że dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny.
3. Zdaniem EMA, wyniki oceny skuteczności leku Kymriah należy interpretować w populacji ITT, gdyż z uwagi na wydłużony czas oczekiwania na przygotowanie i infuzję produktu Kymriah, część pacjentów ze złym rokowaniem przerwała udział w badaniu, co mogło wpłynąć potencjalnie na infuzję leku wyłącznie u pacjentów z lepszym rokowaniem. Istnieją obawy, że analiza skuteczności terapii wyłącznie w populacji osób, które otrzymały infuzję leku, pomija wpływ czasu oczekiwania na lek i terapii pomostowej, co prowadzi do wzbogacenia populacji tych pacjentów o osoby o lepszym rokowaniu i prowadzi do przeszacowania skuteczności tisagenlecleucelu. Wyniki uzyskane w populacji ITT są gorsze względem wyników w populacji, która otrzymała infuzję leku.

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

## 13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/(Bibliografia)

|   |
|---|
| <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah</a> |
| <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248</a>                     |