



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie „Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych” postawiono 833 osobom.

W badaniu retrospektywnie oceniającym wyniki leczenia pacjentów z opornym na leczenie DLBCL (nie otrzymujących technologii CAR-T) wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie raportowano u 26% pacjentów, przy czym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 6,3 miesiący a tylko 20% pacjentów przeżyło 2-letni okres obserwacji. Zdaniem jednego z ekspertów w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie DLBCL rokowanie jest złe a mediana przeżycia wynosi 6 miesiący.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, u pacjenta, którego dotyczy wniosek stwierdzono nawrotową postać opornego na leczenie rozlanego chłoniaka z dużej komórki B. W procesie leczenia wykorzystano różne schematy chemioterapii (R-CHOP, R-DHAP), radioterapię oraz przeszczep auto-HSCT poprzedzony kondycjonowaniem wg schematu BEAM. Rada nie posiada dostępu do pełnej dokumentacji chorego, zakłada jednak, że wyczerpano wszystkie dostępne, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach ex vivo, przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. chimeric antygen receptor, CAR).

Wyniki badań dotyczące skuteczności klinicznej terapii wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie, są jednak wyniki średnioterminowe dostępne w postaci doniesień abstraktowych. Wytyczne NCCN 2019 nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu rejestracyjnym zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia był zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 58% pacjentów, anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilii (34%), obniżona liczba płytek (33%), biegunka (32%). W badaniu rejestracyjnym nie odnotowano jednak zgonów związanych z zastosowaniem leku.

W rejestrze realnej praktyki klinicznej (rejestr Cellular Therapy) zespół uwalniania cytokin wystąpił u 53% pacjentów, a neurotoksyczność u 18% pacjentów z DLBCL. W analizowanym okresie nie wystąpił żaden zgon spowodowany ww. zdarzeniami niepożądanymi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Kymriah jest zgodne ze wskazaniem określonym w zleceniu Ministerstwa Zdrowia tj.: DLBCL po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Kymriah w tym wskazaniu uznano za pozytywny.

Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Kymriah nie jest refundowany ze środków publicznych i nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Koszt terapii produktem Kymriah podany w zleceniu jest skrajnie wysoki i zbliżony do kosztu komparatora. Koszty stosowania leków wg rekomendacji SMC oraz G-BA wynoszą odpowiednio: ok. 1,60 mln i 1,54 mln dla leku Kymriah i ok. 1,59 mln PLN oraz 1,58 mln PLN dla leku Yescarta. W ocenie analizy kosztów występuje szereg ograniczeń - przede wszystkim nie określono, jakie procedury związane z wytworzeniem produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Bezpośrednie porównanie kosztów produktu Kymriah, oszacowanych w oparciu o dane ze zlecenia, z oszacowaniem kosztów produktu Yescarta, bazującym na danych z dokumentacji refundacyjnej innych krajów, obarczone jest niepewnością.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Roczny koszt terapii produktem Kymriah (1 podanie) dla 50 pacjentów (liczebność populacji docelowej szacowana przez ekspertów klinicznych) jest bardzo wysoki. Koszt terapii produktem Yescarta, na podstawie danych wskazanych w dokumentach refundacyjnych z innych krajów europejskich, wyniósłby 79,40 mln PLN (Szkocja) oraz 78,93 mln PLN (Niemcy). Wątpliwości Rady budzi brak możliwości dokładnego oszacowania liczby pacjentów, kwalifikują się do analizowanej formy terapii. Przytaczane szacunki obarczone są bardzo dużą niepewnością.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W analizowanym wskazaniu zarejestrowana jest inna terapia z wykorzystaniem zmodyfikowanych limfocytów T pacjenta, mogąca stanowić komparator dla tisagenlecleucelu.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), w DLBCL byłaby udowodniona skuteczność interwencji. Brak jest jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. Koszt terapii jest skrajnie wysoki, a jego składowe są nieprzejrzyste. Wytyczne nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.

Uwagi Rady

Ocena technologii w ramach dostępu ratunkowego nie obejmuje analizy efektywności kosztowej interwencji. Wątpliwości Rady budzi podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego. Zgodnie z ChPL, terapia powinna być prowadzona wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.114.2019 „Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)”. Data ukończenia: 9 stycznia 2020 r.