

Opinia nr 5/2020

z dnia 15 stycznia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) za niezasadne.

Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań. Między innymi wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i DLBCL. Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL oraz DLBCL gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023.

Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznym II fazy o akronimie JULIET. Takie badania mają niską wiarygodność, gdyż nie posiadają grupy kontrolnej z losowym doбором, który to rodzaj badań (randomizowane badanie kontrolowane) wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie efektywności klinicznej (tym samym brak jest możliwości oszacowania dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową). Dodatkowo poziom niepewności zwiększa mała liczebność próby, gdyż wzięto w

niej udział zaledwie 165 osób, z których 111 otrzymało infuzję tisagenlecleucelu i to ta populacja została poddana analizie efektywności. Kolejnym ograniczeniem jest krótki okres obserwacji, dane średniookresowe dostępne są w formie abstraktów konferencyjnych. Mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych w ramach publikacji pełnotekstowej Schuster 2019 wynosiła 14 miesięcy.

Ponadto, należy wskazać, że stosunkowo niewielka liczba pacjentów w badaniu JULIET odpowiadała charakterystyce klinicznej wnioskowanej populacji (stan po II liniach immunochemioterapii oraz transplantacji auto-HSCT). Odsetek pacjentów w badaniu po 2 liniach terapii przeciwnowotworowej wynosił 44% (49 pacjentów), natomiast odsetek pacjentów po auto-HSCT 49% (54 pacjentów). Dane przedstawione w publikacji źródłowej nie umożliwiają wnioskowania jaki był odsetek pacjentów, którzy przeszli jednocześnie II linie terapii systemowej oraz auto-HSCT.

W przypadku 24-miesięcznego okresu obserwacji (wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Bachanova 2019), mediana przeżycia całkowitego (OS) dla ocenianej populacji wyniosła 10,3 mies. Natomiast w przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą nie osiągnięto mediany OS, uniemożliwia to oszacowanie dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową.

Ponadto, brak jest publikacji pełnotekstowych raportujących wyniki oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji poddanych leczeniu z zastosowaniem produktu Kymriah. Odnalezione abstrakty wskazują na stopniową poprawę jakości życia pacjentów, przy czym należy podkreślić, że uzyskane wyniki dotyczą w większości pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie. W najbardziej aktualnym abstrakcie konferencyjnym (Tam 2019) podano wyniki jedynie dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub częściową, pomimo informacji, że 94% pacjentów włączonych do badania wypełniło kwestionariusze oceny jakości życia w momencie *baseline* badania. W związku z tym, brak jest możliwości oceny wpływu stosowania tisagenlecleucelu na jakość życia wszystkich pacjentów, bez względu na powodzenie leczenia.

Zgodnie z wynikami badania JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (111 osób), przy czym 89% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 89% pacjentów.

Zdarzeniami specjalnego zainteresowania 3. i 4. stopnia, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (22% pacjentów), cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia (32%), infekcje (20%) i gorączka neutropeniczna (15%). Dodatkowo wskazano, iż w badaniu JULIET 24% pacjentów, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin, zostało poddanych hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, a 30% pacjentów wymagało podawania dożylnych immunoglobulin po infuzji tisagenlecleucelu. Przytoczone dane pochodzą z jedynej dostępnej publikacji pełnotekstowej Schuster 2019 gdzie mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych wynosiła 14 miesięcy, nie jest więc w pełni poznane bezpieczeństwo w dłuższym okresie obserwacji. Znajduje to potwierdzenie w obowiązku jaki nałożyła EMA na podmiocie odpowiedzialnym, który to celem dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania produktu, został zobowiązany do przeprowadzenia i przedłożenia wyników badań w oparciu o dane z rejestru.

W ramach przedstawionego zlecenia nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że na rzeczywiste koszty terapii składają się również m.in. koszty

kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Niepewność dotycząca wielkości kosztów związanych z zastosowaniem omawianej technologii jest tym bardziej istotna mając na względzie brak opublikowanych (zrecenzowanych) danych dotyczących długotrwałego utrzymania odpowiedzi całkowitej oraz bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których wykorzystano już różne schematy chemioterapii (R-CHOP, R-DHAP), przeszczep auto-HSCT poprzedzony kondycjonowaniem wg schematu BEAM oraz radioterapię. Należy zauważyć, iż wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.

Analiza wpływu na budżet jest obarczona znacznymi ograniczeniami ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 6340 pacjentów z rozpoznaniem C85.7. Większość z ankietowanych ekspertów wskazała, że populacja docelowa może wynosić 50 pacjentów w skali roku. Przy znacznym koszcie jednostkowym wnioskowanej technologii, występuje niepewność w stosunku do powyższego oszacowania.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem tisagenlecleucel miałby być zastosowany w populacji pacjentów, u których zastosowano już:

- Immunochemioterapię wg schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) – 6 cykli;
- Radioterapię radykalną;
- Terapię wg schematu R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna);
- Auto-HSCT poprzedzonym kondycjonowaniem według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniaki nieziarnicze (NHL – ang. *non-Hodking lymphoma*) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). 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.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). Według danych KRN w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych postawiono 833 osobom. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 6340 pacjentów z rozpoznaniem C85.7, 10 709 pacjentów z rozpoznaniem C83 oraz 12 332 z rozpoznaniem C85.

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *Complere remision*) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których wykorzystano już różne schematy chemioterapii (R-CHOP, R-DHAP), przeszczep auto-HSCT poprzedzony kondycjonowaniem wg schematu BEAM oraz radioterapię. Należy zauważyć, iż wytyczne NCCN 2019 nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii, niemniej większość zalecanych schematów jest dostępna dla pacjentów w Polsce w ramach refundacji, stąd chemioterapia nie stanowi terapii alternatywnej dla tisagenlecleucelu stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Również wskazywany przez ekspertów allo-HSCT, ze względu na fakt, iż stanowi procedurę refundowaną nie stanowi odpowiedniego komparatora dla produktu Kymriah.

W analizowanym wskazaniu, oprócz wnioskowanej technologii, zarejestrowana jest także inna terapia z wykorzystaniem zmodyfikowanych limfocytów T pacjenta, pozycjonowana przez wytyczne kliniczne identycznie jak produkt Kymriah – aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy Yescarta) i w związku z tym przyjęto ją jako komparator dla tisagenlecleucelu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR – ang. *chimeric antygen receptor*), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z rejestracyjnym dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie jednoramienne JULIET zaprezentowane w publikacji głównej Schuster 2019 i 5 abstraktach (Bachanova 2019, Schuster 2019, Tam 2019, Schuster 2018, Maziarz 2017). Mediana czasu od infuzji do daty odcięcia zbierania danych dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła 19 mies. (nie przedstawiono zakresu – abstrakt Schuster 2019; w abstrakcie Bachanova 2019 wskazano, iż oceniano dane do 24 mies. obserwacji). Do badania włączono:

- Data odcięcia 08.12.2017 (podstawowa analiza)
 - zakwalifikowano 165 osób, w tym 111 otrzymało infuzję (95 z głównej kohorty (93 – otrzymało infuzję powyżej 3 mies. przed datą odcięcia, 2 otrzymało infuzję poniżej 3 mies. od daty odcięcia), 16 z kohorty A)
- Data odcięcia 11.12.2018 r.
 - 115 osób otrzymało infuzję (95 z głównej kohorty (u 99 istniała możliwość oceny skuteczności, 16 z kohorty A)

Dodatkowo, ze względu na dostępność danych z 4-letniego okresu obserwacji do analizy włączono serię przypadków opisaną w publikacji Schuster 2017 i abstrakcie konferencyjnym Chong 2019.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki skuteczności praktycznej pochodzące z rejestru Cellular Therapy prowadzonego przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) – Pasquini 2019 uzyskane przez pacjentów stosujących lek Kymriah po dopuszczeniu go do obrotu przez FDA.

Do pomiaru jakości życia w badaniu JULIET wykorzystano kwestionariusze Short Form 36 Health Survey wersja 2 (SF-36) i Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Fact-Lym), w którego skład wchodzi FACT-General (FACT-G) i Lymphoma subscale (LymS). Obydwa kwestionariusze są zwalidowanymi narzędziami pomiaru jakości życia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Minimalna klinicznie istotna różnica (MID, ang. minimally clinically important differences) w wynikach kwestionariusza SF-36 została oszacowana na 3 punkty w przypadku komponenty fizycznej, komponenty poczucia zdrowia psychicznego, witalności, 4 punkty w przypadku podskali dotyczącej ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych, ograniczeniu w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowania społecznego i 2 punkty dla ogólnego poczucia zdrowia.

Kwestionariusz FACT-Lym składa się z ogólnego kwestionariusza (FACT-G), kwestionariusza specyficznego dla choroby (w tym wypadku LymS, tj. Lymphoma Scale) oraz indeksu wyników badania (ang. trial outcome index, FACT-TOI), który jest sumą wyników dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania.

Minimalna istotna klinicznie różnica dla wyników kwestionariusza FACT-LymS wynosi 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.

Skuteczność

Przeżycie całkowite

Zgodnie z abstraktem Bachanova 2019 dla okresu follow-up do 24 miesięcy mediana przeżycia całkowitego (OS) dla 115 pacjentów, którym podano infuzję tisagenlecleucelu wyniosła 10,3 mies. (nie podano przedziału ufności). W przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą nie osiągnięto mediany OS. Ze względu na brak pełnych danych w abstrakcie Bachanova 2019 przedstawiono również dane pochodzące z abstraktu Schuster 2019, w którym zaprezentowano wyniki

dla krótszego okresu follow-up (mediana 19 mies.). Mediana OS dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję wyniosła 11,1 mies. (95% CI: 6,6 mies., nie osiągnięto).

Przedstawione w abstrakcie Schuster 2019 prawdopodobieństwo przeżycia (OS) dla 12 mies. wyniosło 48% (95% CI: 38%-57%), a dla 18 mies. 43% (95% CI: 33%-53%) (maksymalny czas follow-up według abstraktu Schuster 2019 wyniósł 29 mies.).

Jakość życia

Wyniki uzyskane przez pacjentów w najdłuższym okresie obserwacji (mediana 19,3 miesiąca) zaprezentowano w abstrakcie Tam 2019. W badaniu wskazano, iż kwestionariusze oceny jakości życia na początku badania wypełniło 108 pacjentów, spośród których u 50 wystąpiła odpowiedź całkowita i częściowa. Spośród nich 35, 31, 26 i 21 wypełniło kwestionariusz odpowiednio w 3, 6, 12 i 18 miesiącu obserwacji. Wyniki uzyskiwane przez pacjentów wskazują na stopniową poprawę jakości życia pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie.

W abstrakcie Tam 2019 nie odniesiono się do jakości życia pacjentów ocenianej z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, w związku z powyższym zaprezentowano dane pochodzące z abstraktu Maziarz 2017, w którym raportowano wyniki w krótszym okresie obserwacji. W publikacji wskazano, iż średnie wyniki odnotowane na początku badania wynosiły 43,9 punktów dla komponenty aktywności fizycznej i 48,6 dla komponenty poczucia zdrowia psychicznego i mieściły się w zakresie od 52,6 (witalność) do 77,3 (ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych) dla podskali. Istotną klinicznie poprawę po 3 miesiącach od iniekcji zaobserwowano w przypadku ogólnego poczucia zdrowia oraz witalności, w których uzyskano zmianę punktacji odpowiednio o 9,6 i 4,9 punktów. Według autorów publikacji Maziarz 2017, pomimo iż wyniki dla poszczególnych punktów wykazywały dużą zmienność, średnie zmiany punktacji w podskalach dotyczących funkcjonowania społecznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, wynoszące odpowiednio 3,3 oraz 4,0, sugerowały istotną klinicznie poprawę w 3. miesiącu obserwacji.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zaraportowano w publikacji głównej badania JULIET – Schuster 2019. Mediana PFS dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 14 mies. (zakres: 0,1; 26) nie została osiągnięta. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w 3 miesięcznym okresie follow-up oszacowany dla 12 miesięcy PFS wyniósł 83%.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu JULIET jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie definiowaną jako odpowiedź całkowita lub częściowa wg niezależnej komisji oceniającej wg klasyfikacji Lugano.

Spośród 93 pacjentów, u których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 52% (48 osób). U 37 (40%) pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita, a u 11 (12%) częściowa. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita i częściowa w 3 miesiącu wynosił odpowiednio 32% i 5%, natomiast w 6 miesiącu 29% i 3%.

Zbliżone wyniki uzyskano dla dłuższego okresu obserwacji (publikacja Bachanova 2019) – spośród 99 pacjentów, u których okres follow-up wynosił do 24 mies. u 54% (53 osoby) wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie, natomiast u 40% pacjentów odnotowano odpowiedź całkowitą. W abstrakcie Bachanova 2019 wskazano również, iż spośród 31 pacjentów, u których występowała odpowiedź całkowita w 6 mies., u 3 pacjentów wystąpił nawrót w okresie 6-12 mies., natomiast u 1 pacjenta po 12 mies.

W abstrakcie Schuster 2019 wskazano, iż wyniki ORR były spójne bez względu na przynależność do określonych grup diagnostycznych (np. wcześniejszy ASCT; chłonniki double/triple hit).

Prawdopodobieństwo pozostania w remisji

W abstrakcie Schuster 2019 przedstawiono oszacowania prawdopodobieństwa pozostania w remisji. Według przeprowadzonych obliczeń prawdopodobieństwo pozostawania w remisji dla okresu 6 mies. wynosiło 66% (95% CI, 51-78), natomiast dla 12 i 18 mies. 64% (95% CI, 48-76). U żadnego pacjenta pozostającego w remisji nie przeprowadzono allo- lub auto-HSCT.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)

Zgodnie z publikacją Bachanova 2019 (abstrakt) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla okresu follow-up wynoszącego prawie 24 mies. od wystąpienia odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 10 mies., nie osiągnięto). Według Schuster 2019 (abstrakt) czas trwania odpowiedzi na leczenie był niezależny od wieku i statusu choroby.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Dodatkowo do analizy włączono serię przypadków Schuster 2017 i aktualizację uzyskanych przez pacjentów wyników w czteroletnim okresie obserwacji zaraportowaną w abstrakcie Chong 2019. Do badania włączono 49 pacjentów, spośród których u 24 rozpoznano nawrotowego/opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Kryteria włączenia do badania obejmowały: brak opcji leczenia, prognozowane przeżycie <2 lat i brak uzyskania kompletnej remisji podczas ostatniej terapii. Mediana liczby wcześniejszych terapii, którym poddani byli pacjenci wynosiła 5 (zakres: 2-10). Pacjenci zostali poddani leukaferizie, terapii pomostowej, a następnie limfodeplecji, po której podano im tisagenlecleucel w pojedynczej iniekcji. Mediana okresu follow-up w badaniu wyniosła 49 mies.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w abstrakcie Chong 2019 mediana przeżycia całkowitego pacjentów z DLBCL wyniosła 22,2 mies. (95% CI: 10,9; 45,6), natomiast mediana czasu do progresji choroby wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 1,6 mies.; nie możliwe do oszacowania). W wyniku terapii 46% pacjentów z DLBCL uzyskało odpowiedź całkowitą. U pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 3,2; niemożliwe do oszacowania). Jeden pacjent, który obserwowany był przez najdłuższy okres pozostawał w remisji 60 miesięcy po podaniu tisagenlecleucelu.

Bezpieczeństwo

W publikacji Schuster 2019 wskazano, iż trzech pacjentów zmarło w okresie 30 dni od podania infuzji z powodu progresji choroby. Żaden ze zgonów nie był związany z podaniem tisagenlecleucelu. W abstrakcie konferencyjnym Schuster 2019 (mediana okresu obserwacji 19 mies.) również zaraportowano brak zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (111 osób), przy czym 89% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia zgodnie z publikacją Schuster 2019 był zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 58% pacjentów, anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilów (34%), obniżona liczba płytek (33%), biegunka (32%).

Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 89% pacjentów, jednocześnie u 63% pacjentów wystąpiło podejrzenie o ich związek z prowadzonym leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami specjalnego zainteresowania 3. 4. stopnia, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji obejmowały zespół uwalniania cytokin (22% pacjentów), cytopenię, która nie ustąpiła do 28 dnia (32%), infekcje (20%) i gorączkę neutropeniczną (15%).

Zaburzenia neurologiczne jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 21% pacjentów w okresie 8 tyg. po infuzji. Mediana czasu wystąpienia zaburzeń wynosiła 6 dni (zakres: 1; 17), a mediana czasu ich trwania wynosiła 14 dni.

Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Schuster 2017 dostępne są jedynie dla krótszego okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28,6 mies. W publikacji przedstawiono wyniki dotyczące 28 pacjentów, w tym 14 z DLBC i 14 z chłoniakiem grudkowym. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, podejrzanymi o związek z terapią tisagenlecleucelem był zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 57% pacjentów (16 osób), neurotoksyczność, która wystąpiła u 39% pacjentów oraz encefalopatia, która dotyczyła 27% osób.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono dane dotyczące efektywności praktycznej tisagenlecleucelu w populacji z ostrą białaczką limfoblastyczną i DLBCL pochodzące z rejestru Cellular Therapy prowadzonego przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) – Pasquini 2019. Do rejestru włączono pacjentów, którzy otrzymali tisagenlecleucel po dopuszczeniu go do obrotu przez FDA. Do rejestru włączono łącznie 207 pacjentów, w tym 63 z rozpoznaniem DLBCL. Do terapii zakwalifikowano m.in. pacjentów z DLBCL, którzy nie uzyskali wcześniejszej remisji (29%) lub nastąpił u nich nawrót choroby (65%). Mediana follow-up wynosiła 4,5 mies. W tym okresie całkowitą remisję uzyskało 42% pacjentów, natomiast całkowita odpowiedź i odpowiedź częściowa wystąpiła u 66% pacjentów.

W zakresie bezpieczeństwa w ramach rejestru Cellular Therapy oceniano częstość występowania zespołu uwalniania cytokin i neurotoksyczności, które wystąpiły odpowiednio u 53% i 18% (4% zdarzenia \geq 3 stopnia) 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 MZ tj.: oporny lub nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (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. Wskazano, iż podczas gdy skuteczność tisagenlecleucelu w odniesieniu do ORR/CR oceniana w oparciu o najbardziej konserwatywne analizy była niewielka, czas trwania odpowiedzi u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą był znaczny i w związku z tym istotny klinicznie.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest randomizowanych badań klinicznych w tym porównawczych z innym aktywnym leczeniem w ocenianej populacji, utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności analizowanej interwencji względem komparatora. Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- populacja w badaniu JULIET była szersza niż wnioskowana; w badaniu JULIET odsetek pacjentów po 1 linii terapii przeciwnowotworowej wyniósł 5%, po 2 liniach terapii przeciwnowotworowej wynosił 44%, po 3 liniach 31%, po 4-6 liniach 21%. Wcześniejszą transplantację autologiczną przeszło 49% pacjentów;
- wyniki i założenia dotyczące oceny jakości życia pacjentów w badaniu JULIET przedstawiono jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Głównym ograniczeniem wykorzystania abstraktów polega na tym, że doniesienia są bardzo zwarte i zawierają szcztatkowe wyniki i brak dyskusji tych danych w odniesieniu do ograniczeń i innych badań;
- w abstraktach konferencyjnych dotyczących jakości życia analizowano jedynie zmianę jakości życia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, co uniemożliwia ocenę wpływu stosowania tisagenlecleucelu na jakość życia wszystkich pacjentów, bez względu na powodzenie leczenia;
- dla części punktów końcowych dostępne są dane jedynie dla najkrótszych okresów obserwacji;

- z uwagi na fakt, iż badania włączone do analizy były badaniami jednoramiennymi, nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator;
- populacje włączane do badań JULIET oraz ZUMA-1 różnią się (badanie ZUMA-1 obejmowało pacjentów z PMBCL, która to grupa pacjentów nie była włączana do badania JULIET);
- badania JULIET i ZUMA-1 różnią się kryteriami włączenia, a odmienna charakterystyka wejściowa pacjentów ogranicza możliwość porównywania uzyskanych efektów zdrowotnych (np. do badania JULIET włączano pacjentów ze stanem sprawności 1-2 wg ECOG, natomiast do badania ZUMA-1 pacjentów ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG);
- w badaniu JULIET dopuszczone było stosowanie chemioterapii pomostowej, której stosowanie nie było dopuszczone w badaniu ZUMA-1;
- w badaniu JULIET i ZUMA-1 zastosowano odmienne dawkowanie chemioterapii limfodeplecyjnej;
- dla części punktów końcowych brak jest wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Efektywność technologii alternatywnych

Yescarta (aktykaptagen cyloleucel)

Wyniki dotyczące skuteczności leku aktykaptagen cyloleucel pochodzą z badania ZUMA-1 (Neelapu 2018, Locke 2019). Mediana okresu obserwacji wynosiła:

- Neelapu 2018 – 15,4 mies.
- Locke 2019 – 27,1 mies.

Odrębne wyniki dotyczące subpopulacji chorych na DLBCL w badaniu ZUMA-1 przedstawiono jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego – obiektywnej odpowiedzi na leczenie (Neelapu 2017). W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu dla pozostałych punktów końcowych wyników dla populacji łącznej obejmującej pacjentów z DLBCL, PMBCL oraz TFL (Locke 2019).

Wyniki dotyczące subpopulacji DLBCL (Neelapu 2017)

Analizie poddano 77 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 49% (n=38) pacjentów, natomiast odpowiedź częściową 32% (n=25). Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, będący sumą odpowiedzi całkowitej oraz częściowej wyniósł 82% (n=63). U 12% (n=9) pacjentów zareportowano stabilną postać choroby, a u 5% (n=4) pacjentów nastąpiła progresja choroby.

Wyniki dla populacji mieszanej DLBCL+ PMBCL+TFL (Locke 2019)

Publikacja Locke 2019 raportuje długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania ZUMA-1. Nie wyodrębniono w niej wyników uzyskanych dla subpopulacji pacjentów z DLBCL, jednak ze względu na fakt, że pacjenci z DLBCL stanowili większość pacjentów włączonych do badania (76%) i wyniki te pochodzą z najdłuższego przedstawionego w literaturze czasu obserwacji pacjentów poddanych terapii CAR-T zdecydowano o przedstawieniu jej wyników.

Obiektywną odpowiedź na leczenie:

- W ocenie badaczy, zaobserwowano u 83% (n=84) pacjentów:
 - 58% (n=59) pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą,
 - 25% (n=25) odpowiedź częściową.

U 10% (n=10) pacjentów choroba utrzymywała się na poziomie stabilnym, u 5% (n=5) pacjentów wystąpiła progresja choroby, a w przypadku pozostałych 2% (n=2) pacjentów wskazano na brak możliwości przeprowadzenia oceny.

- W ocenie niezależnej komisji, zaobserwowano u 74% (n=75) pacjentów:
 - 54% (n=55) pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą,
 - 20% (n=20) odpowiedź częściową.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc (IQR 1-1). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla 101 pacjentów wynosiła 11,1 miesiąca (95%CI: 4,2; nie osiągnięto) w ocenie badaczy, natomiast w ocenie niezależnej komisji mediany nie osiągnięto.

W ocenie badaczy, u 60% (n= 61) pacjentów nastąpiła progresja choroby lub zgon. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,9 miesiąca (95%CI: 3,3; 15,0). Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast szacowane 24-miesięczne przeżycie wynosiło 50,5% (95% Ci 40,2; 59,7).

Profil bezpieczeństwa uzyskany po 2 latach od podania infuzji był zbliżony do doniesień pochodzących z krótszych okresów monitorowania. U wszystkich 108 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 98% (n=106) z nich były one stopnia 3. lub wyższego. U 48% (n=52) wystąpiły zdarzenia ciężkie stopnia 3 lub wyższego. Syndrom uwalniania cytokin stopnia 3. lub wyższego wystąpił u 11% (n=12) pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 32% (n=35) pacjentów. Według autorów publikacji wszystkie zdarzenia niepożądane poddawały się leczeniu i były w większości odwracalne.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt stosowania leku Kymriah przyjęto na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ. Zgodnie ze zleceniem MZ terapia produktem leczniczym Kymriah obejmuje 1 podanie, które wiąże się z zużyciem 1 opakowania leku (1-3 worki infuzyjne), zawierającego łącznie $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR (ilość komórek uzależniona od wyniku aferezy i masy ciała pacjenta).

Jako terapię alternatywną w stosunku do produktu Kymriah w ocenianym wskazaniu przyjęto produkt Yescarta (aksykabtagen cyloleucel). Produkt Yescarta jest zarejestrowany do stosowania na terenie UE, jednakże nie jest on refundowany w Polsce.

Koszt produktu Yescarta oszacowano na podstawie kosztów wskazanych w dokumentach refundacyjnych z innych krajów europejskich, tj. rekomendacji Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja) oraz zaleceniach The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA, Niemcy). Poglądowo, w oparciu o dane SMC i G-BA przedstawiono również koszty ocenianej interwencji.

Koszt terapii produktem Kymriah podany w zleceniu wynosi ████████ PLN netto, a oszacowana cena brutto wynosi ████████ PLN.

W przypadku uwzględnienia cen wskazanych w rekomendacjach SMC oraz G-BA koszt refundacji leku Kymriah jest 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.

Ograniczenia

W zleceniu MZ nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że na rzeczywiste

koszty terapii składają się również m.in. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Ponadto, bezpośrednie porównanie kosztów produktu Kymriah oszacowanych w oparciu o dane ze zlecenia MZ z oszacowaniem kosztów produktu Yescarta bazującym na danych z dokumentacji refundacyjnej innych krajów, obarczone jest niepewnością.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Według danych KRN w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych postawiono 833 osobom. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 6340 pacjentów z rozpoznaniem C85.7, 10 709 pacjentów z rozpoznaniem C83 oraz 12 332 z rozpoznaniem C85.

Wielkość populacji przyjęto na podstawie otrzymanych opinii eksperckich, gdzie w większości wskazano, iż liczebność populacji docelowej wyniesie ok. 50 pacjentów.

Koszt terapii produktem leczniczym Kymriah przyjęto wg zlecenia MZ. Natomiast koszt technologii alternatywnej tj. produktu Yescarta (aktykabin cytolucelel) oszacowano na podstawie rekomendacji Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja) oraz The Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, Niemcy). Poglądowo, w oparciu o dane SMC i G-BA przedstawiono również oszacowania dla ocenianej interwencji.

Roczny koszt terapii produktem Kymriah (1 podanie) dla 50 pacjentów wyniesie ok. ██████████ PLN przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ oraz 79,84 mln PLN i 77,24 mln PLN odpowiednio wg danych SMC i G-BA. Natomiast koszt terapii produktem Yescarta wyniósłby 79,40 mln PLN oraz 78,93 mln PLN odpowiednio wg danych SMC i G-BA.

Ograniczenia

Analiza wpływu na budżet jest obciążona znacznymi ograniczeniami ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 6340 pacjentów z rozpoznaniem C85.7. Większość z ankietowanych ekspertów wskazała, że populacja docelowa może wynosić 50 pacjentów w skali roku. Przy znacznym koszcie jednostkowym wnioskowanej technologii, występuje niepewność w stosunku do powyższego oszacowania.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których wykorzystano już różne schematy chemioterapii (R-CHOP, R-DHAP), przeszczep auto-HSCT poprzedzony kondycjonowaniem wg schematu BEAM oraz radioterapię. Należy zauważyć, iż wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 16.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6535.2019.2.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.114.2019 Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny

na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych