



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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**

Nr: OT.422.114.2019

Data ukończenia: 9 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
BEAM	schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
CAR T	limfocyty T zawierające chimeryczne receptory antygenowe (ang. chimeric antigen receptor T cells)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLBCL	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
R-CHOP	schemat chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-DHAP	schemat chemioterapii: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
1. Podsumowanie	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Problem zdrowotny	10
3.2. Technologia wnioskowana	12
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	14
5. Analiza kliniczna	16
5.1. Opis metodyki	16
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
5.3. Wyniki	19
5.3.1. Analiza skuteczności	19
5.3.2. Analiza bezpieczeństwa	22
5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	25
5.3.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej	25
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
7. Konkurencyjność cenowa	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	31
10. Piśmiennictwo	34
11. Załączniki	35
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35
11.2. Diagram selekcji badań dla interwencji	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

16.12.2019 r., znak pisma: PLD.46434.6535.2019.2.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji

- Wnioskowane wskazanie:

nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

████████████████████

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.6535.2019.2.AB (data wpływu do AOTMiT 16.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7).

Produkt leczniczy Kymriah nie jest refundowany ze środków publicznych i nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

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 KRN w 2016 r. na chłoniaki niezziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych 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.

Technologie alternatywne

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, u pacjenta 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. Podejście to znajduje poparcie w opinii prof. Sebastiana Giebela, który zaznaczył, iż *przy założeniu, że u chorego wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowe ze środków publicznych powyższe opcje nie powinny być brane pod uwagę.*

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Kymriah)

Odnaleziono jednoramienne badanie rejestracyjne II fazy JULIET dla tisagenlecleucelu, przeprowadzone w populacji dorosłych chorych (N=115) z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

Skuteczność

W odniesieniu do przeżycia całkowitego, dla 24-miesięcznego okresu obserwacji (abstrakt Bachanova 2019), mediana OS dla ocenianej populacji wyniosła 10,3 mies. (nie podano przedziału ufności). W przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą nie osiągnięto mediany OS. Dane dostępne dla krótszego okresu obserwacji (mediana 19 miesięcy, abstrakt Schuster 2019), wskazują na medianę OS 11,1 mies. (95% CI: 6,6 mies., nie osiągnięto).

Wyniki dotyczące jakości życia zaprezentowane w abstrakcie Tam 2019 z najdłuższego okresu obserwacji (mediana 19,3 miesiąca) wskazują na stopniową poprawę jakości życia pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie. Wyniki raportowane w abstrakcie Maziarz 2017 wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia po 3 miesiącach od iniekcji w odniesieniu do ogólnego poczucia zdrowia i witalności. 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 sugerowały istotną klinicznie poprawę w 3. miesiącu obserwacji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było uzyskanie najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej), ocenianej przez niezależną komisję wg klasyfikacji Lugano. Spośród 93 pacjentów, u których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące, najlepszą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 52% pacjentów. U 40% pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita, a u 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% 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 odniesieniu do oszacowanego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego dla 12 miesięcy wyniosło ono 48% (95% CI: 38%-57%), a dla 18 mies. 43% (95% CI: 33%-53%), natomiast oszacowane prawdopodobieństwo pozostania w remisji dla okresu 6 mies. wynosiło 66% (95% CI, 51-78), a dla 12 i 18 mies. 64% (95% CI, 48-76) (abstrakt Schuster 2019).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta dla okresu obserwacji wynoszącego prawie 24 mies. (Bachanova 2019).

Odnaleziono dane dotyczące realnej praktyki klinicznej pochodzące z rejestru Cellular Therapy prowadzonego przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research. Do rejestru włączono 63 pacjentów z rozpoznaniem DLBCL. 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.

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 badaniu JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (N=111). 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%).

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3. i 4. stopnia wystąpiły u 89% pacjentów. Najczęstsze zdarzenia specjalnego zainteresowania 3. i 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.

Dane odnośnie bezpieczeństwa pochodzące z realnej praktyki klinicznej (rejestr Cellular Therapy) wskazują, że zespół uwalniania cytokin wystąpił u 53% pacjentów, a neurotoksyczności u 18% pacjentów z DLBCL. W analizowanym okresie nie wystąpił żaden zgon spowodowany ww. zdarzeniami niepożądanymi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo komparatora (produkt leczniczy Yescarta)

Skuteczność

Zidentyfikowano jednoramienne badanie rejestracyjne II fazy ZUMA-1, którego wyniki z krótszego okresu obserwacji (mediana 15,4 miesiąca) opisano w publikacji Neelapu 2017, natomiast wyniki długoterminowe (mediana 27,1 miesiąca) w publikacji Locke 2019. Do badania włączono dorosłych pacjentów (N=101) z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (76% pacjentów), transformowanym chłoniakiem grudkowym (16% pacjentów) oraz pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (8% pacjentów).

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu nie została osiągnięta, natomiast szacowane 24-miesięczne przeżycie wynosiło 50,5% (95% CI 40,2; 59,7).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było zależne od oceny badacza uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, na którą składała się odpowiedź całkowita oraz odpowiedź częściowa. Obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 83% pacjentów (58% z nich uzyskało odpowiedź całkowitą, a 25% odpowiedź częściową) z DLBCL. U 10% pacjentów choroba utrzymywała się na poziomie stabilnym, natomiast u 5% z nich wystąpiła progresja choroby. W przypadku pozostałych 2% pacjentów wskazano na brak możliwości przeprowadzenia oceny.

Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez niezależną komisję były mniej korzystne w porównaniu do oceny przeprowadzonej przez badaczy: 74% pacjentów uzyskało w nich obiektywną odpowiedź na leczenie (54% odpowiedź całkowitą, a 20% odpowiedź częściową).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11,1 miesiąca (w ocenie badaczy, nie uzyskano mediany w ocenie niezależnej komisji).

Utrzymującą się odpowiedź na leczenie ocenianą w całej populacji badania wykazano u 39% pacjentów.

Progresja choroby (w ocenie badaczy) lub zgon oceniana w całej populacji badania nastąpiła u 60% pacjentów, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 3,3; 15,0).

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa uzyskany po 2 latach od podania infuzji był zbliżony do doniesień pochodzących z krótszych okresów monitorowania. Ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z tą klasą leków jest zespół uwalniania cytokin oraz neurotoksyczność.

U wszystkich pacjentów (N=108) wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 98% z nich były one stopnia 3. lub wyższego. U 48% pacjentów wystąpiły zdarzenia ciężkie stopnia 3. lub wyższego. Zespół uwalniania cytokin stopnia 3. lub wyższego raportowano u 11% pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne stopnia 3. lub wyższego u 32% pacjentów. Według autorów publikacji wszystkie zdarzenia niepożądane poddawały się leczeniu i były w większości odwracalne.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt terapii produktem Kymriah podany w zleceniu wynosi ██████████ PLN netto, a oszacowany koszt brutto wynosi ██████████ PLN.

Roczny koszt terapii produktem Kymriah (1 podanie) dla 50 pacjentów (oszacowanie populacji docelowej według ekspertów klinicznych) 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.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.6535.2019.2.AB (data wpływu do AOTMiT 16.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji

we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)

Produkt leczniczy Kymriah nie jest refundowany ze środków publicznych i nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Zgodnie ze zleceniem MZ tisagenlecleucel miałby być zastosowany po:

- Immunochemioterapii wg schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) – 6 cykli – częściowa remisja;
- Radioterapii radykalnej – progresja;
- Terapii wg schematu R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) – następna wznowa;
- Auto-HSCT poprzedzonym kondycjonowaniem według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan).

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie ze zleceniem MZ analizowane rozpoznanie zakwalifikowano do kodu ICD-10: C85.7 Inne określone postacię chłoniaka nieziarniczego. Należy zauważyć, iż chłoniak rozlany z dużych komórek B może być również klasyfikowany do rozpoznań: C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane oraz C85 Inne i nieokreślone postacię chłoniaków nieziarniczych.

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.

Rzopowszechnienie

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).

Według danych KRN w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacię 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.

Etiologia

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Istnieje również związek między zakażeniami wirusowymi, a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią częste powikłanie zakażenia HIV, głównie w okresie schyłkowym choroby. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią. Szczególną grupę stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) i chłoniakiem Hodgkina (HL), u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są zaburzenia immunologiczne towarzyszące chorobie podstawowej.

Diagnostyka

Rozpoznanie DLBCL opiera się na badaniu histopatologicznym, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału biopcyjnego w cytometrii przepływowej. Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (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.

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby (tj. gorączki >38°C trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty \geq 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.	

Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny* (IPI – International Prognostic Index)

Czynnik rokowniczy	Czynniki ryzyka
Wiek chorego	> 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	\geq 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	> 1
Aktywność LDH [^] w surowicy	> normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	\leq 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	\geq 4

* IPI dla chorych z chłoniakami wie kokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

[^] dehydrogenaza mleczanowa

Rokowanie i leczenie

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) 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.

W badaniu SCHOLAR-1, w którym retrospektywnie oceniano wyniki leczenia pacjentów z opornym na leczenie DLBCL, definiowanym jako progresja choroby lub występowanie stabilnej choroby jako najlepszej odpowiedzi na leczenie podczas chemioterapii (>4 cykle pierwszej linii leczenia lub 2 cykle kolejnych linii leczenia) lub nawrót w okresie krótszym lub równym 12 miesięcy od autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku, wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie zareportowano u 26% pacjentów, przy czym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7%. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu wyniosła 6,3 mies. Jedynie 20% pacjentów przeżyło 2 letni okres obserwacji.

Prof. Sebastian Giebel – Kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, w opinii przekazanej podczas prac nad oceną stosowania produktu Kymriah w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B zaznaczył, iż rokowanie jest złe a mediana przeżycia wynosi 6 miesięcy.

Dr hab. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii Klinicznej również wskazuje, iż rokowanie pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem DLBCL jest *jednoznacznie złe, prowadzące do śmierci*.

Źródło: OT.4321.9.2017, http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor, data dostępu: 23.12.2019 r., SCHOLAR-1

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Kymriah (tisagenlecleucel), $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$, dyspersja do infuzji
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: jeszcze nie przydzielony Inne leki przeciwnowotworowe
Skład	Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach <i>ex vivo</i> przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. chimeric antigen receptor, CAR). Każdy worek infuzyjny z produktem Kymriah (...) zawiera dyspersję komórek tisagenlecleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały one ekspresję chimerycznego receptora antygenowego skierowanego przeciwko CD19 (żywe limfocyty T posiadające receptor CAR).
Wnioskowane wskazanie	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7)
Dawkowanie	0,6 do 6×10^8 żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała)*
Droga podania	Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	Jednorazowa infuzja
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), 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.

Zródło: ChPL Kymriah, zlecenie MZ

*na podstawie ChPL, wg zlecenia MZ – 1 infuzja dożylnie

Informacje dodatkowe:

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.

Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl . Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\ 000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina ($25\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:

- Bendamustyna ($90\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).

Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi $\leq 1\ 000$ komórek/ μl w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję produktu Kymriah.

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23.08.2018, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Status leku sierocego	<p>Tak, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • białaczka limfoblastyczna (ALL) z komórek B; • chłoniak rozlany z dużych komórek B.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Kymriah, www.ema.europa.eu

4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 2 opinie eksperckie.

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia ocenianą technologią przedstawionej w przesłanych opiniach wynika, że zastosowanie terapii produktem Kymriah wpływa na poprawę stanu pacjenta. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Sebastian Giebel Kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut, Gliwice		Dr hab. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Poznań	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	-	X	-	X	
	Jakieś problemy z chodzeniem	-	-	X	-	
	Brak możliwości chodzenia	-	-	-	-	
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	-	X	-	X	
	Jakieś problemy z samoopieką	-	-	X	-	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	-	-	-	-	
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	-	X	-	X	
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	-	-	X	-	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	-	-	-	-	
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	-	X	-	X	
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	-	-	X	-	
	Krańcowy ból lub dyskomfort	-	-	-	-	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	-	X	-	X	
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	-	-	-	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	-	-	X	-	

Przedwczesny zgon został wskazany jako główny skutek następstwa choroby przez obu ekspertów. Prof. Giebel w uzasadnieniu wskazał, iż *chłoniak złośliwy z dużych komórek B jest agresywnym nowotworem, który przy braku skutecznego leczenia skutkuje zgonem w ciągu kilku miesięcy. Zgon jest zazwyczaj poprzedzony wystąpieniem objawów ogólnych (gorączki, zlewnych potów nocnych, spadkiem masy ciała, osłabieniem), objawami bólowymi i zaburzeniem funkcji narządów zależnymi od lokalizacji zmian, infekcjami.*

Zdaniem dr hab. Gil, *progresja choroby prowadząca do wyniszczenia nowotworowego, narastającego osłabienia, niewydolności narządowej – w konsekwencji śmierci stanowi najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby.*

Ponadto, w opinii dr hab. Gil wskazano, iż *u chorych z DLBCL ze wznową po autoHCT szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie ratunkowe wynoszą około 30%. W tej grupie u części chorych istnieje możliwość wykonania alloHCT, które z kolei stwarza szansę wydłużenia przeżycia u 30-40%. Chorzy z oporną wznową nie mają szans na poprawę. Terapia CAR-T stwarza szansę na wyleczenie.*

W zakresie istotności wnioskowanej technologii w obu otrzymanych opiniach wskazano, iż stanowi ona terapię ratującą życie i prowadzącą do pełnego wyleczenia.

Dr hab. Lidia Gil w uzasadnieniu przywołuje wyniki badań dotyczących skuteczności terapii CAR-T: *w badaniach prospektywnych oraz analizach obserwacyjnych wykazano skuteczność terapii CAR-T, w tym Kymriah, w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków DLBCL, obejmujących także wznowę po autoHCT. Leczenie umożliwia uzyskanie odpowiedzi u ponad 60%, w tym trwałych remisji u ponad 40% pacjentów. Dotyczy to chorych, u których wyczerpano inne możliwości leczenia lub nie są możliwe do zastosowania (w tym alloHCT). Leczenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, ale poddają się one leczeniu. Śmiertelność w przebiegu procedury jest obecnie poniżej 3%.*

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert	Prof. dr hab. Sebastian Giebel Kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut, Gliwice	Dr hab. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Poznań
Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia		
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-	-
Niezdolność do pracy	-	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	-	-
Obniżenie jakości życia	-	-
Istotność wnioskowanej technologii medycznej		
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	X	X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-

Zapytany o skuteczność praktyczną prof. Giebel zaznaczył, iż *u chorych na DLBCL celem terapii jest wyleczenie. Warunkiem wyleczenia jest uzyskanie całkowitej remisji. Zgodnie z wynikami prospektywnego badania klinicznego JULIET, które było podstawą rejestracji leku tisagenlecleucel odsetek całkowitej remisji wyniósł 40%. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji u chorych, którzy uzyskali odpowiedź po 12 miesiącach wyniosło 83%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia dla całej grupy chorych p 12 miesiącach wyniosło 49%. Mediana przeżycia wyniosła 12 miesięcy. W oparciu o powyższe dane można szacować, że odsetek wyleczeń z zastosowaniem tisagenlecleucel wynosi co najmniej 30% (Shuster 2019).*

Dodatkowo prof. Giebel przywołał wyniki międzynarodowego, retrospektywnego badania SCHOLAR-1: *dane porównawcze pochodzą z analizy zbiorczej wyników 4 badań dotyczących chorych na oporne postaci chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, u których stosowano różne formy leczenia inne niż terapie CAR-T cells. Odsetek całkowitych remisji wyniósł 7%, prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach – 28%, a mediana przeżycia – 6 miesięcy. Dane dla przeżycia wolnego od progresji nie były dostępne. Odsetek wyleczeń z zastosowaniem technologii innych niż CAR T-cells wynosi co najwyżej 10% (Crump 2017).*

Dr hab. Lidia Gil wskazała, iż *skuteczność Kymriah potwierdzono w badaniach prospektywnych oraz analizach obserwacyjnych „real life”. Odpowiedź na leczenie obserwuje się u ponad 60% pacjentów, a remisje choroby uzyskuje u 40% chorych, która u większości leczonych pacjentów jest trwała (źródło: Shuster 2019).*

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania tisagenlecleucelu (Kymriah) we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.12.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 11.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak z rozlanych dużych komórek B

Interwencja: tisagenlecleucel (Kymriah)

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. Do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania aksykabtagenu cyloleucelu przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej Medline wykorzystując słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych i badań RCT.

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).

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.

Jednocześnie w raporcie przedstawiono 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.

Odnaleziono 1 badanie ZUMA-1 (opisane w dwóch publikacjach Neelapu 2018 i Locke 2019) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatora – aksykabtagenu cyloleucel.

W analizie, tam gdzie było to możliwe ze względu na dostępność pełnych danych, zaprezentowano wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych w AKL badań.

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy.

Tabela 7. Charakterystyka badań opisowych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Interwencja			
<p>Badanie JULIET (Schuster 2019, abstrakty: Bachanova 2019, Schuster 2019, Tam 2019, Shuster 2018, Maziarz 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, międzynarodowe, badanie II fazy przeprowadzone metodą otwartą, kluczowe (ang. pivotal) badanie dla centralnie produkowanego tisagenlecleucelu</p> <p><u>Interwencja:</u> Początkowo zakwalifikowani pacjenci zostali poddani leukaferizie. Następnie materiał poddany kriokonserwacji został wysłany do zakładu produkcyjnego. Terapia pomostowa była dozwolona, jeśli była niezbędna.</p> <p>Przed infuzją pacjenci otrzymali jeden cykl chemioterapii (fludarabina i cyklofosfamid lub bendamustyna) w celu limfodepletacji (nie wymagana, gdy liczba białych krwinek wynosiła ≤ 1000 komórek na mm^3 na tydzień przed infuzją tisagenlecleucelu).</p> <p>Pacjenci otrzymali pojedynczą infuzję tisagenlecleucelu (mediana dawki $3,0 \times 10^8$ żywych komórek T CAR-pozytywnych; zakres od $0,1 \times 10^8$ do $6,0 \times 10^8$)</p> <p><u>Analiza danych:</u> Analizę danych przeprowadzono w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja FAS (ang. full analysis set) i populacja, w której oceniono bezpieczeństwo – pacjenci, którzy otrzymali infuzję, w tym pacjenci leczeni tisagenlecleucelem wyprodukowanym w Stanach Zjednoczonych (główna kohorta) i leczeni tisagenlecleucelem wyprodukowanym w Unii Europejskiej (kohorta A). <p>Kohorta A była analizowana osobno od głównej kohorty, aby określić wpływ miejsca wytwarzania tisagenlecleucelu na wyniki kliniczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja, w której oceniono skuteczność – pacjenci z głównej kohorty, dla których okres obserwacji od infuzji terapii do dnia analizy danych wynosił co najmniej 3 miesiące. <p>Charakterystyka populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> U 77% pacjentów występował III/IV stopień zaawansowania choroby, a u 17% chłoniaki double- lub triple-hit. 51% pacjentów otrzymała ≥ 3 wcześniejsze linie chemioterapii (zakres: 1-6) 49% pacjentów przeszło wcześniejszy ASCT <p><u>Liczba pacjentów:</u></p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Histologicznie potwierdzony chłoniak z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), w tym również DLBCL, który przetransformował z chłoniaka grudkowego, DLBCL o wysokim stopniu złośliwości z przegrupowaniem MYC plus przegrupowaniem BCL2, BCL6 lub obu genów, wiek powyżej 18 lat, oporny/nawrotowy DLBCL po co najmniej 2 liniach chemioterapii, włączając rytuksymab i antracykliny, <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby po autologicznej transplantacji lub niekwalifikowanie się do autologicznej transplantacji stan sprawności wg skali ECOG 1 lub 2. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uprzednia terapia nakierowana na CD19, pierwotny śródpiersiowy DLBCL, przeżyta allogeniczna transplantacja, możliwość przeprowadzenia autoHSCT, aktywne zajęcie centralnego układu nerwowego przez DLBCL. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsza ORR – ogólna odpowiedź na leczenie definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa wg niezależnej komisji oceniającej wg klasyfikacji Lugano <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) (ang. response duration) (czas od zainstnienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do momentu pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z powodu DLBCL TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response) OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival) (czas od dnia infuzji tisagenlecleucelu do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response) PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response) jakość życia bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • Data odcięcia 08.12.2017 (podstawowa analiza) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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. <ul style="list-style-type: none"> ◦ 115 osób otrzymało infuzję (95 z głównej kohorty (u 99 istniała możliwość oceny skuteczności, 16 z kohorty A) <p><u>Okres obserwacji:</u> 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).</p>		
Komparator			
<p>Badanie ZUMA-1 (Neelapu 2018, Locke 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Kite Pharma oraz Leukemia and Lymphoma Society Therapy Acceleration Program</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> Jednoramiennie, międzynarodowe (USA, Izrael), wielośrodkowe badanie rejestracyjne II fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p><u>Interwencja:</u> Pacjenci zostali poddani leukaferazie, a z pobranego materiału wytworzono axi-cel (akcykaptagen cyloleucel).</p> <p>Następnie, w 5., 4. oraz 3. dniu przed infuzją produktu leczniczego axi-cel zastosowano u nich chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z fludarabiny w dawce 30 mg/m²/dzień oraz z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m²/dzień.</p> <p>Podczas dnia 0., pacjentom podano infuzję z axi-celu w dawce 2 x 10⁶ komórek CAR T/kg m.c. Chemioterapia pomostowa nie była dopuszczona w okresie po leukaferazie przed podaniem produktu leczniczego axi-cel.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Neelapu 2018 – 15,4 mies. (mediana) Locke 2019 – 27,1 mies. (mediana)</p> <p>Liczba pacjentów: Populacja pacjentów włączonych do badania składała się z pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) – 76% pacjentów • transformowanym chłoniakiem grudkowym (TFL, ang. transformed follicular lymphoma) – 16% pacjentów • pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL, ang. primary 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 r.ż. • histologicznie potwierdzony chłoniak z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), w tym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ DLBCL (kohorta 1.) ◦ Pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B lub chłoniak, który przetransformował z chłoniaka grudkowego (kohorta 2.) • oporność na leczenie (zdefiniowana jako progresywna lub stabilna choroba utrzymująca się podczas stosowania chemioterapii lub progresja/ nawrót w ciągu 12 miesięcy po przeszczepie, • stan sprawności 0-1 wg ECOG. <p><u>Główne kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwór złośliwy w historii choroby inny niż nowotwór skóry (z wyłączeniem czerniaka) lub nowotwór in situ (np. szyjki macicy, pęcherza, piersi), • przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź na leczenie (skalkulowana jako suma wskaźnika odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) w ocenie badaczy <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie w opinii niezależnej komisji oceniającej • czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od wystąpienia pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) • przeżycie wolne od progresji choroby (czas od podania infuzji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) • przeżycie całkowite (czas od podania infuzji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	mediastinal B-cell lymphoma) – 8% pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia CAR-T lub inna terapia modyfikowanymi genetycznie komórkami. 	<ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo

DLBCL – rozlany chłoniak z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma); TFL – transformowany chłoniak grudkowy (ang. transformed follicular lymphoma); PMBCL – pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal B-cell lymphoma); CAR T – limfocyty T zawierające chimeryczne receptory antygenowe (ang. chimeric antigen receptor T cells); ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group;

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

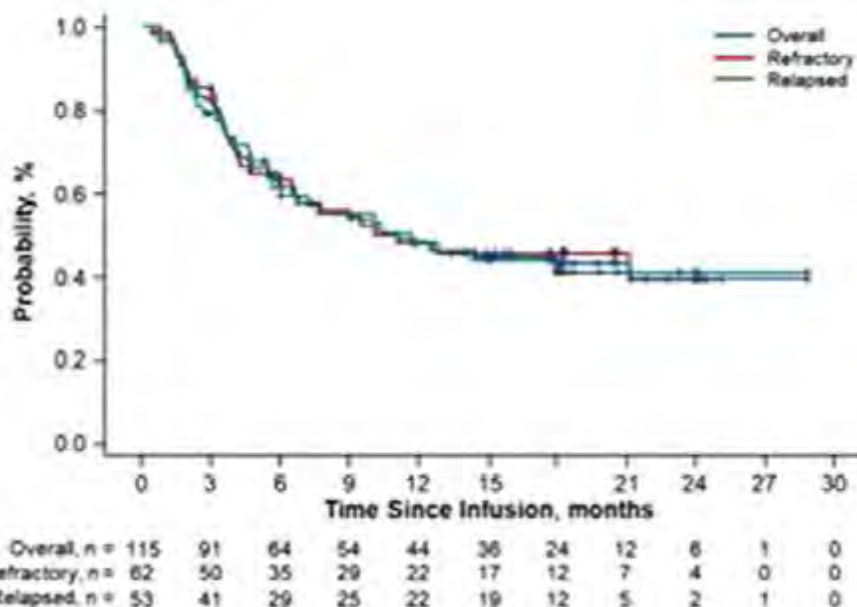
Istotne klinicznie punkty końcowe

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).

Szczegóły przedstawia wykres poniżej.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite z uwzględnieniem charakterystyki populacji w zakresie choroby nawrotowej i odpornej na leczenie (Schuster 2019 – abstrakt)

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

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

Ocenę jakości życia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie przedstawiono w abstraktach konferencyjnych: Maziarz 2017 i Tam 2019.

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.

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. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Analiza skuteczności – jakość życia mierzona z zastosowaniem kwestionariusza FACT-Lym u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 3, 6, 12 i 18 mies. obserwacji na podstawie TAM 2019

FACT-Lym	MID	Baseline (BL)		Zmiana względem BL u pacjentów z CR/ PR			
		Średnia (SD)		Średnia (SD)			
		Wszyscy pacjenci (N=108)	Pacjenci z CR/PR (n=50)	3 mies. (n=35)	6 mies. (n=31)	12 mies. (n=26)	18 mies. (n=21)
FACT-G TS	3-7	77,0 (16,1)	79,3 (15,5)	6,5 (12,0)	5,0 (14,0)	8,4 (10,5)*	10,0 (11,1)*
FACT-Lym S	2,9-5,4	44,4 (9,1)	45,6 (9,3)	3,2 (7,5)	2,8 (8,0)	4,0 (6,5)	3,1 (6,6)
FACT-Lym TOI	5,5-11	82,0 (19,0)	84,7(19,0)	7,0 (15,0)	6,0 (16,1)	9,3 (14,4)	9,2 (13,6)
FACT-Lym TS	6,5-11,2	121,2 (24,0)	124,5 (23,4)	10,5 (17,6)	7,8 (21,0)	12,4 (15,7)*	13,1 (16,1)*

Skróty: BL – Baseline, CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – odchylenie standardowe, TS – wynik całkowity (ang. total score), MID – minimalne istotne klinicznie różnice ang. minimally clinically important differences

*uzyskane wyniki są wyższe niż minimalna istotna klinicznie różnica

W abstrakcie Tam 2019 nie odniesiono się do jakości życia pacjentów ocenianej z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, w związku z powyższym w niniejszym raporcie 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.

Pozostałe punkty końcowe

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; chłoniaki double/triple hit).

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	n/N (%;CI(95%))
Najlepsza ORR* (CR+PR) w populacji ITT	Schuster 2019	Bd	56 [^] /165 (34 (27; 42))
Najlepsza ORR* (CR+PR), w tym		Co najmniej 3 miesiące	48/93 (52 (41;62))
CR			37/93 (40)
PR			11/93 (12)
SD			14/93 (15)
PD			24/93 (26)
ORR* (CR+PR), w tym	Bachanova 2019 (abstrakt)	Do 24 miesięcy	53 [^] /99 (54 (43;64))
CR			40 [^] /99 (40)
ORR* (CR+PR), w tym	Schuster 2019 (abstrakt)	Mediana okresu obserwacji 19,3 mies.	53 [^] /99 (54 (43;64))
CR			40 [^] /99 (40)
PR			13 [^] /99 (13)
Najlepsza ORR* (CR+PR) Analiza w podgrupach: wcześniejszy przeszczep			
Nie	Schuster 2019	Co najmniej 3 miesiące	26/52 (50 (36-64))
Tak			22/41 (54 (37-69))

*ogólna odpowiedź na leczenie definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa wg niezależnej komisji oceniającej wg klasyfikacji Lugano

[^]obliczenia własne Agencji

Skróty: ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)

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.

Schuster 2017 – dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Dodatkowo do analizy włączono serię przypadków Schuster 2017 i aktualizację uzyskanych przez pacjentów wyników w czteroletnim okresie obserwacji zareportowaną 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.

Skuteczność – efektywność 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.

5.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Zgony

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 zareportowano brak zgonów związanych z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane

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%) (dane nie przedstawione w tabeli).

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 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%). Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Mediana czasu od infuzji do wystąpienia objawów zespołu uwalniania cytokin wynosiła 3 dni (u wszystkich pacjentów, z wyłączeniem 1 osoby, u której objawy wystąpiły do 9 dnia od infuzji). Mediana czasu trwania zespołu uwalniania cytokin wyniosła 7 dni (zakres: 2; 30). Mediana czasu od infuzji do wystąpienia objawów

zespołu uwalniania cytokin 3. i 4. stopnia wynosiła natomiast 4 dni (zakres: 2; 8); u 97% pacjentów doszło do ustąpienia objawów do 14 mies. (czas odcięcia danych).

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.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	n (%)		
	Pacjenci z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie ≤ 8 tyg. po infuzji N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie > 8 tyg. po infuzji N=96
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	111 (100)	111(100)	69 (72)
Zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	99 (89)	96 (86)	30 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	72 (65)	55 (50)	30 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	52 (47)	46 (41)	9 (9)
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. Stopnia	99 (89)	94 (85)	47 (49)
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia podejrzewane o związek z leczeniem	70 (63)	64 (58)	21 (22)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania[^]			
Zespół uwalniania cytokin[^]			
Jakiegokolwiek stopnia	-	64 (58)	0
3. stopnia	-	15 (14)	0
4. stopnia	-	9 (8)	0
Infekcje			
Jakiegokolwiek stopnia	-	38 (34)	37 (39)
3. stopnia	-	20 (18)	13 (14)
4. stopnia	-	2 (2)	4 (4)
Cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia^{^^}			
Jakiegokolwiek stopnia	-	49 (44)	Nd
3. stopnia	-	18 (16)	Nd
4. stopnia	-	18 (16)	Nd

Punkt końcowy	n (%)		
	Pacjenci z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie ≤ 8 tyg. po infuzji N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie > 8 tyg. po infuzji N=96
Zdarzenia neurologiczne			
Jakiegokolwiek stopnia	-	23 (21)	5 (5)
3. stopnia	-	8 (7)	3 (3)
4. stopnia	-	5 (5)	0
Gorączka neutropeniczna			
Jakiegokolwiek stopnia	-	17 (15)	2 (2)
3. stopnia	-	14 (13)	1 (1)
4. stopnia	-	2 (2)	1 (1)
Zespół rozpadu guza nowotworowego			
Jakiegokolwiek stopnia	-	1 (1)	0
3. stopnia	-	1 (1)	0
4. stopnia	-	0	0

*w publikacji Schuster 2019 zaprezentowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły przynajmniej w dwóch przypadkach, bez względu na ich związek z leczeniem

^zespół uwalniania cytokin oceniano z zastosowaniem skali opracowanej przez Uniwersytet w Pensylwanii i leczony z zastosowaniem algorytmu zgodnego z protokołem badania

^^Cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia została zdefiniowana jako cytopenia, która rozpoczęła się podczas 4 pierwszych dni po infuzji. Przedłużająca się cytopenia trwająca dłużej niż 8 tyg. pojawiała się po ponad 8 tyg. po infuzji.

Nd – nie dotyczy

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Schuster 2017

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, podejrzewanymi 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.

Bezpieczeństwo – dane pochodzące z praktyki klinicznej

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 ≥ 3 stopnia) pacjentów z DLBCL. W analizowanym okresie nie wystąpił żaden zgon spowodowany ww. zdarzeniami niepożądanymi.

5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- brak badań porównawczych z innym aktywnym leczeniem w ocenianej populacji, utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności analizowanej interwencji względem komparatora;
- populacja w badaniu JULIET nie w pełni odpowiadała analizowanej populacji; 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% z populacji FAS; wcześniejszą transplantację autologiczną przeszło 49% pacjentów z populacji FAS;
- wyniki i założenia dotyczące oceny jakości życia pacjentów w badaniu JULIET przedstawiono jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review;
- 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.

5.3.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej

Ze względu na fakt, że w analizowanym wskazaniu zarejestrowana jest także inna terapia z wykorzystaniem zmodyfikowanych limfocytów T pacjenta, pozycjonowana przez wytyczne klinicznie identycznie jak technologia wnioskowana, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań dotyczących aksykabtagenu cýloluucelu (axi-cel, produkt leczniczy Yescarta) jako technologii alternatywnej.

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

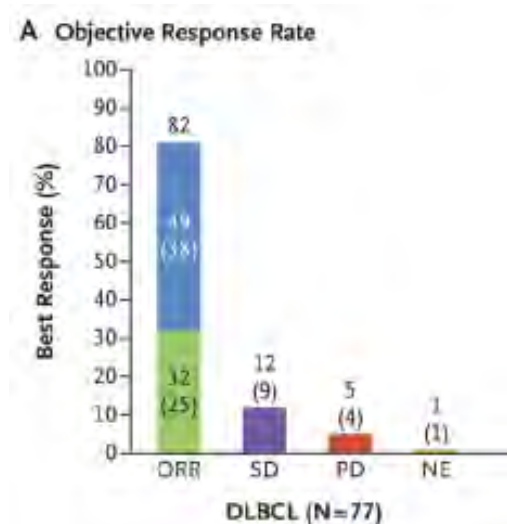
Odrębne wyniki dotyczące subpopulacji chorych na DLBCL w badaniu ZUMA-1 przedstawiono jedynie dla pierwszorzędownego punktu końcowego – obiektywnej odpowiedzi na leczenie (Neelapu 2017). W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu dla pozostałych punktów końcowych wyników dla populacji łącznej 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.

Obiektywna odpowiedź

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 zaraportowano stabilną postać choroby, a u 5% (n=4) pacjentów nastąpiła progresja choroby. Wyniki obrazuje poniższy wykres.



Rysunek 2. Analiza skuteczności w subpopulacji DLBCL. ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby NE – nie można ocenić (źródło: Neelapu 2017)

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.

Do analizy włączono 101 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wynosiła 27,1 miesiąca.

Obiektywna odpowiedź

- w ocenie badaczy

W ocenie badaczy, u 83% (n=84) pacjentów zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie: 58% (n=59) pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą, a 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

Uzyskane dla tego punktu końcowego wyniki ocenione przez niezależną komisję były mniej korzystne w porównaniu do oceny przeprowadzonej przez badaczy: 74% (n=75) pacjentów uzyskało w nich obiektywną odpowiedź na leczenie, z czego 54% (n=55) w zakresie odpowiedzi całkowitej, a 20% (n=20) w zakresie odpowiedzi częściowej.

Czas do uzyskania odpowiedzi

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc (IQR 1-1).

Czas trwania odpowiedzi

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.

Progresja choroby lub zgon

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).

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA (Locke 2018)

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.

6. 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.

Prof. Giebel w odniesieniu do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania analizowanego produktu leczniczego wskazał: *Zastosowanie tisagenlecleucel trzykrotnie zwiększa szansę wyleczenia w porównaniu z innymi dostępnymi technologiami (ok. 30% vs. 10%). Wyleczenie jest warunkiem długoletniego przeżycia. Umożliwia powrót do pełnego zdrowia i powrót do pełnych funkcji w społeczeństwie. Zastosowanie tisagenlecleucel wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań takich jak zespół uwalniania cytokin, neurotoksyczność, cytopenie, infekcje. W badaniu rejestracyjnym nie odnotowano jednak zgonów związanych z zastosowaniem leku.*

Dr hab. Lidia Gil w nadesłanej opinii podała, iż *szanse wyleczenia dotyczą 40% pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwości leczenia. Ryzyko powikłań zagrażających życiu obecnie <3%.*

7. Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Kymriah nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

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)¹. 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 (ceny przeliczono na podstawie kursów NBP z 3.01.2020 r.).

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 11. Porównanie kosztów stosowania produktów leczniczych Kymriah (tisagenlecleucel) i Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)

Koszt brutto [PLN]*	Kymriah (tisagenlecleucel)			Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)	
	Zlecenie MZ	SMC	G-BA	SMC	G-BA
Cena terapii (1 podanie) (brutto)	██████	1 596 829	1 544 744	1 588 058	1 578 535

Skróty: SMC – Scottish Medicines Consortium; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss

Źródła: SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf>; G-BA Kymriah: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG_EN.pdf; G-BA Yescarta: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG_EN.pdf

Ograniczenia: W zleceniu MZ nie określono, jakie procedury związane z wytworzeniem 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.

¹wskazane koszty przyjęto jako ceny zbytu netto. Ceny nie uwzględniają umów podziału ryzyka.

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

Wielkość populacji przyjęto na podstawie otrzymanych opinii eksperckich, w których 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 (aktykaptagen cyloleucel) 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.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii produktami leczniczymi Kymriah (tisagenlecleucel) i Yescarta (aktykaptagen cyloleucel)

Dane kosztowe	Kymriah (tisagenlecleucel) [mln PLN brutto]	Yescarta (aktykaptagen cyloleucel) [mln PLN brutto]
Koszt terapii 50 pacjentów (1 podanie leku)		
Koszt wg Zlecenie MZ	██████	-
Koszt wg SMC	79,84	79,40
Koszt wg G-BA	77,24	78,93

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- google.com

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.11.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Wyszukiwanie ograniczono do lat 2017-2019, ze względu na fakt, iż produkt Kymriah uzyskał dopuszczenie do obrotu w 2018 r.

Nie odnaleziono wytycznych polskich. W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu opisano najbardziej aktualne rekomendacje tj. NCCN 2019. Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 (amerykańskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B:</u> <u>Leczenie choroby opornej lub nawrotowej w zależności od możliwości prowadzenia dalszej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aksykabtagen cyloleucel lub tisagenlecleucel (jeśli nie podano wcześniej) lub • udział w badaniu klinicznym lub • alternatywna immunochemioterapia drugiej linii (nie oczekuje się dodatkowych korzyści ze stosowania terapii skojarzonych u pacjentów, u których wystąpiła progresja po trzech następujących po sobie schematach leczenia, chyba że u pacjentów występowały długotrwałe okresy wolne od choroby) lub • paliatywna radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór ISRT (ang. involved site radiation therapy) lub • najlepsza terapia wspomagająca. <p><u>Aksykabtagen cyloleucel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja docelowa <ul style="list-style-type: none"> ○ Aksykabtagen cyloleucel jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B niesklasyfikowanego, chłoniaka z komórek B wysokiego stopnia złośliwości, pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B, DLBCL powstałego z transformacji histopatologicznej chłoniaka grudekowego, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. <p><u>Tisagenlecleucel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja docelowa <ul style="list-style-type: none"> ○ Tisagenlecleucel jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, w tym: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B niesklasyfikowanego, chłoniaka z komórek B wysokiego stopnia złośliwości, DLBCL powstałego z transformacji histopatologicznej chłoniaka grudekowego. <p><u>Siła zaleceń:</u> 2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

NCCN – National Comprehensive Cancer Network;

Wytyczne NCCN 2019 zalecają tisagenlecleucel jako opcję leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Jako pozostałe terapie rekomendacje wskazują: aksykabtagen cyloleucel, alternatywną do dotychczas stosowanej immunochemioterapię drugiej linii, a także udział w badaniu klinicznym i najlepszą terapię wspomagającą.

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u chorych opornych na leczenie lub nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Sebastian Giebel Kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut, Gliwice	Dr hab. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, Poznań
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>W przypadku oporności na co najmniej dwie linie leczenia immunochemioterapii i radioterapię należy uznać, że możliwości leczenia systemowego z wykorzystaniem dostępnych w Polsce technologii zostały wyczerpane. Postępowaniem u większości chorych jest obserwacja + leczenie objawowe. U wybranych pacjentów w dobrym stanie klinicznym, z niewielką masą nowotworu opcją może być transplantacja allogenicznymi komórek krwiotwórczych. Jest ona jednak obarczona bardzo dużym ryzykiem śmiertelności wskutek powikłań procedury. O ile nie stwierdzono pierwotnej oporności na stosowanie antracyklin, a odpowiedź na schemat zawierający antracykliny (np. R-CHOP) trwała co najmniej 6 miesięcy opcją jest stosowanie piksantronu zgodnie z kryteriami określonymi w programie lekowym (przy założeniu, że u chorego wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowe ze środków publicznych powyższe opcje nie powinny być brane pod uwagę).</i>	1. Transplantacja allogenicznymi komórek krwiotwórczych, która jest możliwa do przeprowadzenia u chorych, którzy odpowiedzieli na ratunkową terapię, posiadają dawce i ich stan pozwala na przeprowadzenie zabiegu. 2. Leczenie paliatywne – objawowe
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Transplantacja allogenicznymi komórek krwiotwórczych. Dotyczy niewielkiej grupy chorych zdefiniowanej jw. Piksantron – dotyczy populacji zdefiniowanej jw. (przy założeniu, że u chorego wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowe ze środków publicznych powyższe opcje nie powinny być brane pod uwagę).</i>	Chemioterapia ratunkowa oparta o leki nie stosowane wcześniej; przykładem takiego leczenia jest piksantron lub terapie wielolekowe np. IVE (ifosfamid, epirubicyna, etopozyd). Leczenie takie umożliwia uzyskanie nietrwałej poprawy u około 30% leczonych chorych.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Transplantacja allogenicznymi komórek krwiotwórczych. Dotyczy niewielkiej grupy chorych zdefiniowanej jw. (przy założeniu, że u chorego wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowe ze środków publicznych powyższe opcje nie powinny być brane pod uwagę).</i>	Transplantacja allogenicznymi komórek krwiotwórczych (alloHCT), u chorych którzy odpowiedzieli na terapię ratunkową. Leczenie umożliwia uzyskanie 40-60% 3-letniego całkowitego przeżycia, 30-50% przeżycia wolnego od nawrotu, a śmiertelność okołozabiegowa wynosi 25-35% źródła: EBMT Handbook 2019, Van Kampen 2011).
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>W polskim piśmiennictwie nie ma aktualnych wytycznych dotyczących ww. wskazania. Uznawane są rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN), zgodnie z którymi celowe jest zastosowanie terapii CAR-T-cells tj. axicaptagen ciloleucel lub tisagenlecleucel. Źródło: NCCN B-cell lymphomas, vrsion 3, 2019</i>	1. AlloHCT (u wybranych chorych) 2. CART cell therapy 3. Leczenie paliatywne źródła: EBMT Handbook 2019, Van Kampen 2011, Shuster 2019

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Biorąc pod uwagę fakt, iż u pacjenta wykorzystano różne schematy chemioterapii z następującym po nich przeszczepem Auto-HSCT oraz radioterapię jako komparator dla tisagenlecleucelu w nawrotowym i opornym DLBCL przyjęto aksykabtagen cyloleucel. Aksykabtagen cyloleucel został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w 2017 r. i pozycjonowany jest on przez wytyczne klinicznie identycznie jak produkt Kymriah.

Należy zauważyć, iż wytyczne NCCN 2019 nie wykluczają możliwości przeprowadzenia chemioterapii z zastosowaniem innego schematu leczniczego, niemniej większość zalecanych schematów chemioterapii 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. Podejście to znajduje poparcie w opinii Prof. Sebastiana Giebel, który zaznaczył, iż *przy założeniu, że u chorego wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowe ze środków publicznych powyższe opcje nie powinny być brane pod uwagę.*

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Bachanova 2019 (abstrakt)	Bachanova V, Westin J, Tam C, Borchmann P, et al. Correlative Analyses of Cytokine Release Syndrome and Neurological Events in Tisagenlecleucel-Treated Relapsed/Refractory Diffuse large B-cell lymphoma Patients. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019; 19 Supplement 1:S251-S252.
Schuster 2017	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD1, Mato AR, Anak Ö, Brogdon JL, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas, <i>N Engl J Med.</i> 2017 Dec 28;377(26):2545-2554.
Schuster 2019	Shuster S, Bishop M, Tam C et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2019, 308:45-56
Schuster 2019 (abstrakt)	Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, et al., Long-Term Follow-up of Tisagenlecleucel in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Analysis of Juliet Study, <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> , 25, 2019, S7-S75
Chong 2019	Chong EA, Svoboda J, Nasta SD, Landsburg DJ, et al. CD19-directed car t cell therapy (ctl019) for relapsed/refractory diffuse large B-cell and follicular lymphomas: four year outcomes
Neelapu 2017	Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma, <i>N Engl J Med.</i> 2017 Dec 28;377(26):2531-2544.
Locke 2019	Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Jan;20(1):31-42.
Tam 2019	Tam CS, Prolonged Improvement in Patient Reported Quality of Life (QoL) Following Tisagenlecleucel Infusion in Adult Patients (pts) with Relapsed/Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 19-Month Follow-up (FU) of the Juliet Study, <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 25 (2019) S100-S289
Pasquini 2019	Pasquini M, Zhen-Huan H, Zhang Y, et al., Real World Experience of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cells targeting CD19 in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) using the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019; 19 Supplement 1:S267.
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas version 7.2019 – December 18, 2019
Pozostałe publikacje	
ChPL Kymriah	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah
SCHOLAR-1	Crump, Neelapu S, Farooq U, et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study, <i>Blood.</i> 2017;130(16):1800-1808
OT.4321.9.2017	Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: OT.4321.9.2017
Dane kosztowe	
SMC	SMC2200, Tisagenlecleucel (Kymriah), for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy. Detailed advice https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf
G-BA Kymriah	Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Resolutions on the benefit assessment of medicinal products with new active ingredients according to Section 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffuse large Bcell lymphoma) https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG_EN.pdf
G-BA Yescarta	Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an amendment to the Pharmaceuticals Directive (AM-RL):, Annex XII – Resolutions on the benefit assessment of medicinal products with new active ingredients according to Section 35a SGB V Axicabtagene ciloleucel; https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG_EN.pdf

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 23.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse [MeSH]	19 116
2	Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Title/Abstract]	11 561
3	Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse [Title/Abstract]	2 303
4	Lymphoma, Large Cell, Diffuse [Title/Abstract]	16 373
5	Diffuse Large-Cell Lymphoma [Title/Abstract]	837
6	Diffuse Large Cell Lymphoma [Title/Abstract]	837
7	Histiocytic Lymphoma* [Title/Abstract]	1 159
8	DLBCL [Title/Abstract]	6 526
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	27 787
10	tisagenlecleucel [Supplementary Concept]	56
11	tisagenlecleucel [Title/Abstract]	119
12	Kymriah [Title/Abstract]	40
13	CTL019 [Title/Abstract]	41
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	185
15	#9 AND #14	41

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 23.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lymphoma, AND large AND 'b cell,' AND diffuse	28 654
2	diffuse AND large AND 'b cell' AND lymphoma:ab,ti,kw	27 162
3	lymphoma, AND large AND lymphoid, AND diffuse:ti,ab,kw	3 976
4	lymphoma, AND large AND cell, AND diffuse:ti,ab,kw	27 848
5	diffuse AND 'large cell' AND lymphoma:ti,ab,kw	16 708
6	diffuse AND large AND cell AND lymphoma:ti,ab,kw	29 109
7	histiocytic AND lymphoma*:ti,ab,kw	3 596
8	dlbcl:ti,ab,kw	15 763
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	35 489
10	tisagenlecleucel:ti,ab,kw	254
11	kymriah:ti,ab,kw	93
12	ct 019:ti,ab,kw	164
13	#10 OR #11 OR #12	430
14	#9 AND #13	129

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 23.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	348
2	(Diffuse Large B-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	1410
3	(Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse):ti,ab,kw	67
4	(Lymphoma, Large Cell, Diffuse):ti,ab,kw	1 476
5	(Diffuse Large-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	400
6	(Diffuse Large Cell Lymphoma):ti,ab,kw	1 476

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	(Histiocytic Lymphoma*):ti,ab,kw	57
8	DLBCL:ti,ab,kw	928
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1 574
10	tisagenlecleucel:ti,ab,kw	16
11	Kymriah:ti,ab,kw	0
12	CTL019:ti,ab,kw	15
13	#10 OR #11 OR #12	21
14	#9 AND #13	2

11.2. Diagram selekcji badań dla interwencji

