

## Opinia nr 6/2020

z dnia 22 stycznia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B za niezasadne.

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

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

w niej udział zaledwie 92 osób, z których 75 otrzymało infuzję tisagenlecleucelu i to ta populacja została poddana analizie efektywności. Kolejnym ograniczeniem jest krótki okres obserwacji, dane średniookresowe dostępne są w formie abstraktów konferencyjnych. Mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych w ramach publikacji pełnotekstowej Maude 2018 wynosiła 13,1 miesiąca.

Należy wskazać, że kryterium wykluczenia z badania stanowiło wcześniejsze stosowanie terapii anty-CD19. Wynika to z faktu iż wnioskowana terapia polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. Natomiast zgodnie ze zleceniem wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, którzy między innymi otrzymali blinatumomab stanowiący przeciwciało wiążące się swoiście z cząsteczką CD19. Oznacza to, że wyniki uzyskane we włączonym badaniu mogą nie mieć odzwierciedlenia we wnioskowanej populacji.

W przypadku 24-miesięcznego okresu obserwacji (wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Grupp 2019), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS), uniemożliwia to oszacowanie dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową.

Zgodnie z publikacją Laetsch 2019 większość z pacjentów, dla których analizowane były dane o jakości życia uzyskała odpowiedź na leczenie. Po 9 i 12 miesiącu obserwacji nie było danych dot. jakości życia dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Taki sposób pomiaru może zawyżać osiągnięte wyniki dla jakości życia. Jednocześnie w publikacji Laetsch 2019 przeprowadzono analizę w wariancie konserwatywnym, tj. zakładającym, że pacjenci utraceni z obserwacji nie osiągnęli istotnej klinicznie poprawy jakości życia ani średniej dla populacji normalnej. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na malejącą liczbę wypełnionych kwestionariuszy dotyczących jakości życia. Wyniki dot. jakości życia po 12 miesiącach pochodzą jedynie od 14 osób.

Zgodnie z wynikami badania ELIANA zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów, przy czym 95% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 88% pacjentów.

Zdarzeniami specjalnego zainteresowania 3. i 4. stopnia, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (46% pacjentów), cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia (32%), infekcje (24%), gorączka neutropeniczna (35%), zdarzenia neurologiczne (13%) i zespół rozpadu guza nowotworowego (4%). Dodatkowo wskazano, iż w badaniu ELIANA 47% pacjentów zostało poddanych hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Przytoczone dane pochodzą z jedynej dostępnej publikacji pełnotekstowej Maude 2018, gdzie mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych wynosiła 13,1 miesięcy, nie jest więc w pełni poznane bezpieczeństwo w dłuższym okresie obserwacji. Znajduje to potwierdzenie w obowiązku jaki EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny, który to celem dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania produktu, został zobowiązany do przeprowadzenia i przedłożenia wyników badań w oparciu o dane z rejestru.

W ramach przedstawionego zlecenia nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że na rzeczywiste koszty terapii składają się również m.in. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Niepewność dotycząca wielkości kosztów związanych

z zastosowaniem omawianej technologii jest tym bardziej istotna mając na względzie brak opublikowanych (zrecenzowanych) danych dotyczących długotrwałego utrzymania odpowiedzi całkowitej oraz bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których wykorzystano już różne mono- i polichemioterapie. Należy zauważyć, iż wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.

W toku prac analitycznych nie uzyskano opinii ekspertów, a dane literaturowe i epidemiologiczne nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie populacji docelowej objętej wnioskowanym wskazaniem. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i możliwe wydatki, jakie będzie musiał ponieść płatnik, są nieznane, co przy wysokim koszcie jednostkowym stanowi znaczne ograniczenie.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem tisagenlecleucel miałyby być zastosowany w populacji pediatrycznej, u której zastosowano już:

- blinatumomab,
- schemat chemioterapii: klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd,
- dazatynib,
- alemtuzumab.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Cechuje się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny jądrowej w szpiku i krwi. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/ 1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/ 1 mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań.

ALL należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). Niestety, u prawie połowy z nich dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem.

## Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, że wnioskowana populacja przeszła leczenie wykorzystujące różne refundowane schematy chemioterapii oraz blinatumomab, za technologię alternatywną przyjęto inotuzumab (INO) wskazywany przez wytyczne NCCN 2020. Inotuzumab był przedmiotem oceny AOTMiT w ramach RDTL dla pediatrycznego pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną, otrzymując pozytywne opinie Rady Przejrzystości (31/2019) i Agencji (8/2019).

Należy podkreślić, że INO jest zarejestrowany w Europie i w USA wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów. Ponadto wytyczne NCCN 2020 podkreślają, że stosowanie INO u dzieci wiąże się z występowaniem hepatotoksyczności, w tym z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu choroby zarostowej żył wątrobowych.

Mechanizm działania inotuzumabu jest ściśle związany z ekspresją antygenu CD22, zatem należy go traktować jako technologię alternatywną jedynie w przypadku potwierdzonej ekspresji CD22. W przeciwnym wypadku komparatorem pozostaje BSC, tj. najlepsze leczenie podtrzymujące.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

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

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

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z rejestracyjnym dotyczącym leczenia 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.

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

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie jednoramienne ELIANA zaprezentowane w:

- publikacji głównej Maude 2018 – mediana okresu obserwacji wynosiła 13,1 miesiąca;
- publikacji z wynikami dotyczącymi jakości życia Laetsch 2019;
- abstraktach Grupp 2019a, Grupp 2019b – okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

Do powyższego badania włączono 92 pacjentów, jednakże leczeniu poddanych zostało 75 pacjentów.

Dodatkowo przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej, pochodzące z rejestru Cellular Therapy prowadzonego przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) –

abstrakt konferencyjny Grupp 2019b, uzyskane przez pacjentów stosujących lek Kymriah po dopuszczeniu go do obrotu przez FDA.

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- Remisję całkowitą (CR – ang. *complete remission*) definiowano w badaniu jako spełnienie łącznie następujących kryteriów:
  - <5% limfoblastów w szpiku kostnym na podstawie morfologii,
  - <1% blastów krążących w krwi obwodowej,
  - brak dowodów na obecność choroby zlokalizowanej pozaszpikowo,
  - liczba neutrofilii  $>1,0 \times 10^9/L$ ,
  - liczba płytek krwi  $>100 \times 10^9/L$ ,
  - brak przetoczeń płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności choroby.
- Definicja remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną (Cri – ang. *CR with incomplete blood count recovery*) była zgodna z definicją remisji całkowitej, z wyjątkiem wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych warunków:
  - liczba neutrofilii  $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ,
  - liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/L$ ,
  - przetoczenie płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności choroby;
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS – ang. *event free survival*) – definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.
- przeżycie całkowite (OS – ang. *Overall survival*)

W badaniu ELIANA badano jakość życia za pomocą dwóch kwestionariuszy – Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) oraz EQ-5D. Jakość życia oceniana była na początku badania, po 28 dniach, a następnie po 3, 6, 9 i 12 miesiącach.

Kwestionariusz PedsQL składa się z 3 skal oceniających aspekty dotyczące funkcjonowania emocjonalnego, społecznego i szkolnego (każda z tych skal zawiera 5 pytań i łącznie daje wynik dotyczący funkcjonowania psychospołecznego) i jednej skali oceniającej funkcjonowanie fizyczne (za pomocą 8 pytań). Sumaryczny wynik PedsQL zawiera się w przedziale 0-100 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Poszczególne grupy wiekowe wypełniały kwestionariusze przeznaczone dla danego wieku, tj. kwestionariusz przeznaczony dla dzieci w wieku 8-12 lat, młodzieży w wieku 13-17 lat i dorosłych w wieku 18+.

EQ-5D to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 3 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 7-10. Dzieci w wieku 8-12 lat wypełniały kwestionariusz przystosowany do swojej grupy wiekowej (EQ-5D-Y) natomiast w wieku 13 lat i powyżej wypełniały standardowy kwestionariusz EQ-5D-3L.

## Skuteczność

### Przeżycie całkowite

Raportowane w publikacji Maude 2018 (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych 13,1 miesiąca) prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla analizowanej populacji (N=75) po 6 miesiącach wyniosło 90% (95%CI: 81-95), natomiast po 12 miesiącach 76% (95%CI: 63- 86). Mediana OS wynosiła 19,1 miesiąca.

Przedstawione w abstraktach Grupp 2019a i Grupp 2019b wyniki (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych wynosiła 24 miesiące, zakres 4,5-35 miesięcy) wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia po 18 miesiącach wynosi 70% (95%CI: 58-79). Nie osiągnięto mediany OS.

### Jakość życia

Jakość życia na początku badania w grupie pacjentów z ALL była istotnie klinicznie niższa od średniej w populacji normalnej pochodzącej z literatury i podanej w publikacji Laetsch 2019. W każdym z analizowanych punktów pomiaru jakości życia odnotowano poprawę względem wartości z początku badania. Dodatkowo od 3 miesiąca wzwyż odnotowane poprawy jakości życia przekraczały próg minimalnej istotności klinicznej.

Istotną klinicznie poprawę po 6 miesiącach względem początku badania odnotowano u 72% pacjentów (46% w scenariuszu konserwatywnym - zakładającym, że pacjenci utraceni z obserwacji nie osiągnęli istotnej klinicznie poprawy jakości życia ani średniej dla populacji normalnej) w przypadku pomiaru za pomocą kwestionariusza PedQL i u 62% pacjentów (38% w scenariuszu konserwatywnym) w przypadku pomiaru za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS.

Dodatkowo w badaniu ELIANA (publikacja Laetsch 2019), we wszystkich punktach obserwacji odnotowano większy niż w momencie rozpoczęcia badania odsetek pacjentów osiągających jakość życia na poziomie populacji ogólnej we wszystkich badanych domenach za wyjątkiem funkcjonowania społecznego.

### Przeżycie wolne od zdarzeń

Oszacowane w publikacji Maude 2018 prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 6 miesiącach wyniosło 73% (95%CI: 60- 82), natomiast po 12 miesiącach 50% (95%CI: 35-64). Mediana czasu wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta.

### Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *relapse-free survival*)

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniosło 80% (95%CI: 65-89) po 6. miesiącach od infuzji oraz 59% (95%CI: 41-73) po 12. miesiącach od infuzji (publikacja Maude 2018).

Raportowane w abstrakcie Grupp 2019 prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 18 miesiącach wynosi 66% (95% CI: 52-77).

### Całkowity wskaźnik remisji (ORR, ang. *overall remission rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*)

Zgodnie z publikacją Maude 2018, całkowity wskaźnik remisji wśród 75 pacjentów, którym podano tisagenlecleucel, wyniósł 81% [95%CI: 71-89], z czego u 60% pacjentów wystąpiła remisja całkowita, a u 21% remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (okres follow-up wynosił co najmniej 3 miesiące). U wszystkich spośród 81% pacjentów wykazano brak minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*).

W abstrakcie Grupp 2019 całkowity wskaźnik remisji wynosił 82% [95%CI: 72-90], w tym u 62% pacjentów wystąpiła remisja całkowita CR 62%, a u 20% remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną.

Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie zarówno w publikacji Maude 2018 jak i abstrakcie Grupp 2019.

### *Bezpieczeństwo*

#### Zgony

W publikacji Maude 2018 (mediana czasu obserwacji bezpieczeństwa terapii wynosiła 13,1 miesiąca, zakres 2,1- 23,5, analizowana populacja N=75) zareportowano zgon po infuzji tisagenlecleucelu u 19 pacjentów. W ciągu 30 dni od infuzji jeden pacjent zmarł w wyniku krwotoku mózgowego, a kolejny w wyniku progresji choroby. Powyżej 30 dni od infuzji zmarło 17 pacjentów: 12 z powodu nawrotu lub progresji choroby, jeden z powodu zapalenia mózgu HHV-6(+), jeden z powodu grzybicy układowej z przedłużającą się neutropenią, jeden z nieznanych przyczyn, a kolejnych dwóch pacjentów zmarło po włączeniu u nich innego leczenia przeciwko B-ALL.

Wyniki pochodzące z abstraktu Grupp 2019b (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych wynosiła 24 miesiące, zakres 4,5-35 miesięcy) wskazują na wystąpienie zgonu u 25 pacjentów, u dwóch w ciągu 30 dni (przyczyny: progresja choroby - jeden pacjent, krwotoku mózgowy – jeden pacjent) oraz u 23 po 30 dniach od infuzji (zakres 53-859 dni; przyczyny: progresja choroby u 18 pacjentów, zapalenie mózgu, grzybica układowa, zaburzenia układu wątrobowo-żółciowego związane z allo-SCT, bakteryjna infekcja płuc – u pozostałych poszczególnych pacjentów, brak danych dla jednego pacjenta).

#### Pozostałe zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa raportowanego w publikacji Maude 2018, u 100% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w czasie trwania obserwacji. U 95% z nich wystąpiło zdarzenie, które według badaczy mogło być związane z badanym lekiem.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi raportowanymi w publikacji były: zespół uwalniania cytokin (77%), pyreksja (40%), zmniejszony apetyt (39%), gorączka neutropeniczna (36%), ból głowy (36%).

Zdarzenia neurologiczne występowały u 40% pacjentów w przeciągu 8 tygodni od podania infuzji (u 13% pacjentów były to zdarzenia stopnia 3.). Najczęściej objawiały się one: encefalopatią, stanem splątania, stanem majaczeniowym, drżeniem, pobudzeniem, sennością.

U 88% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4., a u 73% pacjentów zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z tisagenlecleucelem. U 41% pacjentów wystąpiła obniżona liczba płytek krwi 3. lub 4. stopnia, która nie ustąpiła do 28. dnia.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały zespół uwalniania cytokin, cytopenie trwające powyżej 28 dni, infekcje, zdarzenia neurologiczne, zespół rozpadu guza nowotworowego – wystąpiły one u 89% pacjentów w przeciągu 8 tygodni od podania infuzji.

47% pacjentów przyjęto na oddział intensywnej terapii w celu leczenia zespołu uwalniania cytokin (mediana pobytu wynosiła 7 dni (zakres 1-34).

Wyniki pochodzące z abstraktów (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych wynosiła 24 miesiące, zakres 4,5-35 miesięcy) wskazują, że zespół uwalniania cytokin wystąpił u 77% pacjentów (48% stopnia 3. lub 4.) i był odwracalny we wszystkich przypadkach.

Wśród innych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które wystąpiły z częstością > 15% raportowano: podwyższoną temperaturę ciała (62% ≤ 8 tyg. po infuzji), hipoksję (20%), niedociśnienie (20%).

Zdarzenia neurologiczne 3. stopnia zaobserwowano u 13% pacjentów. Odpowiednio u 43% i 54% pacjentów wystąpiła trombocytopenia 3/4 stopnia i neutropenia, niepoddająca się kontroli do 28 dni.

### Skuteczność praktyczna

Ogółem do rejestru Cellular Therapy prowadzony przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) włączono łącznie 159 pacjentów z rozpoznaniem ALL (mediana wieku ok. 13 lat). Analizie poddano 105 pacjentów, dla których wyniki raportowano z co najmniej 3-miesięcznego okresu obserwacji. Mediana okresu obserwacji pacjentów pozostających przy życiu wyniosła 5,8 miesiąca (2,6 – 16,9 miesięcy).

U 52 pacjentów, u których oceniano minimalną chorobę resztkową wykazano jej brak. Najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (CR, remisja całkowita/CRi - remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną) raportowano u 88% pacjentów (95%CI, 80%-94%). 6 - miesięczny czas trwania odpowiedzi, czas przeżycia wolny od objawów oraz 6 mies. przeżycie całkowite raportowano odpowiednio u 77%, 68% i 94% pacjentów. Jednocześnie wystąpienie CR obserwowano u wszystkich pacjentów w wieku <3 lat (N=4).

W ramach rejestru CIBMTR występowanie zespołu uwalniania cytokin i neurotoksyczności związanej z terapią komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)  $\geq 3$  lub 4 stopnia obserwowano odpowiednio u 13,3% i 8,6% pacjentów. Zbieżne wyniki uzyskano dla pacjentów poniżej 3 roku życia. Klinicznie istotne infekcje występujące w ciągu 3 miesięcy od momentu podania obserwowano u 35,2% pacjentów. Wystąpienie zgonów w okresie 30 dni od podania tisagenlecleucelu raportowano u 2 pacjentów (1 w wyniku progresji choroby i 1 wylewu krwi do mózgu). Żaden z raportowanych zgonów nie został bezpośrednio określony jako związany z terapią tisagenlecleucelem. Nowotwór wtórny (nowotwór mieloproliferacyjny) rozwinął się u 1 pacjenta.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie określone w zleceniu MZ tj.: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Kymriah. Należy więc uznać, że w opinii Europejskiej Agencji Leków stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Kymriah w tym wskazaniu uznano za pozytywny.

### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest randomizowanych badań klinicznych w tym porównawczych z innym aktywnym leczeniem w ocenianej populacji, co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności analizowanej interwencji względem komparatora. Analizę kliniczną oparto na jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy (ELIANA), o krótkim okresie obserwacji, przeprowadzonym na niewielkiej populacji. Zgodnie z publikacją Maude 2018, spośród włączonych do badania 92 pacjentów, infuzję badanego leku otrzymało 75 pacjentów. Należy zwrócić uwagę na wysoki odsetek pacjentów utraconych z badania (36% spośród pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu). Przyczyny utraty pacjentów: zgon (n=11), brak skuteczności terapii (n=9), zastosowanie innej terapii na ALL w czasie utrzymującej się całkowitej remisji (n=5), wycofanie się z badania (n=2).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W trakcie badania ELIANA, 8 pacjentów znajdujących się w stanie remisji przeszło przeszczep allo-HSCT, co może zaburzać interpretację uzyskanych wyników odnośnie skuteczności ocenianej interwencji.
- Brak jest badań długoterminowych potwierdzających efektywność leku Kymriah. Dane dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana 24 miesiące) dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (Grupp 2019a, Grupp 2019b), natomiast mediana czasu obserwacji w publikacji pełnotekstowej wynosi 13,1 miesiące.



- Należy wskazać, że zgodnie z ChPL produktu leczniczego Kymriah podlega on dodatkowemu monitorowaniu. W celu dalszego scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa leku Kymriah, podmiot odpowiedzialny został zobowiązany przez EMA do przeprowadzenia i przedłożenia badania w oparciu o dane z rejestru pacjentów z ALL. Dodatkowo, wymagane jest przeprowadzenie badania skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów poniżej 3 roku życia.
- Kryterium wykluczenia z badania stanowiło wcześniejsze stosowanie terapii anty-CD19, która była stosowana zgodnie z informacjami przekazanymi ze zleceniem MZ. Jednocześnie należy zauważyć, że blinatumomab nie jest refundowany w Polsce w populacji dziecięcej, a zatem opisana zleceniem MZ ścieżka terapeutyczna nie jest typową dla ocenianej populacji docelowej – pacjentów pediatrycznych z ALL z komórek B opornej na leczenie.
- Brak badania porównującego skuteczność wnioskowanej technologii z komparatorem (inotuzumab). Z uwagi na fakt, iż badania włączone do analizy były badaniami jednoramiennymi, nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator.
- Do analizy jakości życia włączono pacjentów w wieku 8-23 lat (58/75 (77%)). Spośród pacjentów włączonych do analizy QoL, na początku badania kwestionariusz PedQL wypełniło 86% (50 osób) pacjentów, a kwestionariusz EQ-5D 83% (48 osób) pacjentów. Im dłuższy okres obserwacji, tym mniejsza liczba pacjentów, która udzieliła odpowiedzi dotyczących jakości życia. Wyniki dot. jakości życia po 12 miesiącach pochodzą jedynie od 14 osób.
- Większość z pacjentów, dla których analizowane były dane o jakości życia uzyskała odpowiedź na leczenie. Po 9 i 12 miesiącu obserwacji nie było danych dot. jakości życia dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Taki sposób pomiaru może zawyżać osiągnięte wyniki dla jakości życia. Jednocześnie w publikacji Laetsch 2019 przeprowadzono analizę w wariacie konserwatywnym, tj. zakładającym, że pacjenci utraceni z obserwacji nie osiągnęli istotnej klinicznie poprawy jakości życia ani średniej dla populacji normalnej. Jej wyniki wskazują na niższe odsetki pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia względem początku badania. Również w raporcie CADTH 2019 dla leku Kymriah podkreślano, że dane dot. jakości życia z badania ELIANA są niekonkluzywne, ponieważ dotyczą w większości pacjentów, u których uzyskano remisję, a także, ponieważ liczba pacjentów malała w czasie.
- Spośród pacjentów włączonych do analizy jakości życia (n=48) jedynie 38% nie miało allo-HSCT przed włączeniem do leczenia tisaglenleucelem. Pozostałe 62% pacjentów było uprzednio leczonych za pomocą 1-2 allo-HSCT. W całej populacji 46 (61%) pacjentów otrzymało przeszczep komórek macierzystych przed rozpoczęciem badania. Populacja, której dotyczy oceniany wniosek nie przeszła allo-HSCT.
- Część wartości dot. jakości życia została odczytana z wykresu, co może się wiązać z niepełną precyzją podanych w raporcie wyników.
- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną komparatora – inotuzumabu ozogamycyn. W odnalezionym dla komparatora, retrospektywnym badaniu *Bhojwani 2018* przedstawiono niepełną analizę skuteczności (brak wyników dla wszystkich pacjentów) i bezpieczeństwa (tylko dla 1. cyklu leczenia).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

##### Besponsa (Inotuzumab ozogamycyny)

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej Bhojwani 2018 (wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne). Włączono do niego 51 pacjentów z B-ALL  $\leq$  21 r. ż. ze wznową choroby lub opornych na leczenie, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę InO. Pacjentów obserwowano w latach 2013-2016.

Zgodnie z wynikami badania Bhojwani 2018, ogółem (dot. całej populacji, tj. 51 pacjentów):

- 18 (35%) pacjentów z całkowitą remisją (CR) żyło na koniec badania,
- 9 (18%) pacjentów z dowolnymi objawami choroby żyło na koniec badania,
- 7 (14%) pacjentów zmarło z powodu toksyczności po przeszczepie komórek krwiotwórczych macierzystych,
- 17 (33%) zmarło z powodu progresji choroby.

Po 12 miesiącach odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł  $23,4 \pm 7,5\%$ , a odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) wyniósł  $36,3 \pm 9,3\%$ .

Do badania Bhojwani 2018 włączono 51 pacjentów, jednakże wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono tylko dla pacjentów z potwierdzoną wznową szpikową (typ M2 i M3 wg klasyfikacji FAB), tj. dla 42 pacjentów. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) zaobserwowano u 28 z 42 pacjentów (67%) z potwierdzoną wznową szpikową. Ponadto, u większości chorych (71%) nie stwierdzono choroby resztkowej (informacja zawarta w treści publikacji).

Po terapii InO, 21 pacjentów przeszło przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (HSCT). Mediana czasu od ostatniej dawki InO do HSCT wyniosła 26 dni (zakres 13-91 dni).

U żadnego pacjenta po zastosowaniu InO nie zaobserwowano zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS). Jedynie u pacjentów, którzy przeszli przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych wystąpił SOS (11 z 21 pacjentów, tj. 52%).

Zgodnie z wynikami badania Bhojwani 2018 do najczęściej występujących objawów po leczeniu InO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

### Ocena konkurencyjności cenowej

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

Jako terapię alternatywną w stosunku do ocenianej przyjęto inotuzumab (produkt leczniczy Besponsa), który był przedmiotem oceny Agencji w ramach RDTL dla populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną, otrzymując pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Agencji. Produkt Besponsa jest zarejestrowany centralnie na terenie UE, jednak nie jest refundowany w Polsce. Z tego względu przyjęto cenę leku Besponsa na podstawie zlecenia MZ dotyczącego finansowania tego produktu w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Koszt terapii produktem Kymriah podany w zleceniu wynosi [REDACTED].

Celem oszacowania kosztu stosowania komparatora przyjęto następujące założenia:

- koszt stosowania leku Besponsa oszacowano przyjmując cenę ze zlecenia MZ, tj. [REDACTED] za fiolkę zawierającą 1 mg substancji czynnej.
- Dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL Besponsa – w pierwszym cyklu  $1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c./cykl}$ , a w kolejnych  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c./cykl}$ ;
- 3-miesięczne leczenie obejmuje dwa cykle terapii;
- Powierzchnię ciała pacjenta oszacowano na podstawie mediany wzrostu i masy ciała zaczerpniętych z siatek centylowych udostępnionych przez Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia

Dziecka". Przykładowy wiek pacjenta został zaczerpnięty ze zlecenia dotyczącego wnioskowanej technologii (11 lat). Korzystając z tych wartości, przy pomocy formuły Mostellera obliczono odpowiadającą im powierzchnię ciała 11-latka, która wynosi 1,25 m<sup>2</sup>.

Przyjmując powyższe założenia, ustalono zużycie leku na poziomie 4,125 mg/3-miesięczną terapię, co wymaga zakupu 5 fiolek leku. Oszacowane w ten sposób koszty technologii alternatywnej wynoszą

### *Ograniczenia*

W zleceniu MZ nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że na rzeczywiste koszty terapii składają się również m.in. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

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

W toku prac analitycznych nie uzyskano opinii ekspertów, a dane literaturowe i epidemiologiczne nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie populacji docelowej objętej wnioskowanym wskazaniem. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 zalecają stosowanie tisagenlecleucelu jako opcji leczenia u pacjentów z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B u pacjentów poniżej 26 r.ż. Pozostałe terapie możliwe do zastosowania to inotuzumab, blinatumomab, schematy chemioterapeutyczne lub udział w badaniu klinicznym. Wytyczne zwracają uwagę, że po zastosowaniu tisagenlecleucelu w niektórych przypadkach należy rozważyć przeprowadzenie HSCT.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 23.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7203.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0) oraz raportu nr OT.422.118.2019 Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych