



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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**

Nr: OT.422.118.2019

Data ukończenia: 17 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, Pfizer Polska Sp. z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited, Pfizer Polska Sp. z o.o 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, Pfizer Polska Sp. z o.o

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
AKL	Analiza kliniczna
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna
ALT/AST	Aminotransferaza alaninowa/asparaginianowa
BL	Wartość początkowa (ang. <i>baseline</i>)
CAR	Chimeryczny receptor antygenowy
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności
Cly/Cy/Eto	Schemat chemioterapii: klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd
CR	Całkowita remisja
CRI	Remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną
CTCAE	Skala do jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń
FDA	Food and Drug Administration
HSCT	Przeszczep komórek macierzystych szpiku
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INO	Inotuzumab
IP-CZD	Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
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)
MCID	Minimalne istotne klinicznie różnice
MRD	Choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Całkowity wskaźnik remisji
OS	Przeżycie całkowite
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RTG	Rentgenografia
SD	Odchylenie standardowe
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373, z późn. zm.)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej

WBC

Białe komórki krwi

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
1. Podsumowanie	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
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	15
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	16
5.3. Wyniki.....	18
5.3.1. Analiza skuteczności	18
5.3.2. Analiza bezpieczeństwa	23
5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	26
5.3.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej	27
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	32
7. Konkurencyjność cenowa	33
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	35
10. Piśmiennictwo	37
11. Załączniki.....	38
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
11.2. Diagram selekcji badań dla interwencji	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

23.12.2019 r., znak pisma: PLD.46434.7203.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji

- Wnioskowane wskazanie:

ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)

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.46434.7203.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 23.12.2019 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: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0).

Zgodnie ze zleceniem MZ tisagenlecleucel miałby być zastosowany u pacjenta pediatrycznego (11 lat), u którego wcześniej zastosowano następujące terapie: protokół ALLIC BFM 2009 (HRG), protokół IntReALL 2010¹, Blincyto (2 cykle), Cly/Cy/Eto, dazatynib, alemtuzumab (cykl 5-dniowy).

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

Problem zdrowotny

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/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/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.

Technologie alternatywne

Biorąc pod uwagę, że u pacjenta wykorzystano do tej pory 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Kymriah)

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie jednoramienne ELIANA.

Skuteczność

Raportowane w publikacji Maude 2018 (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych 13,1 mca) 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. W abstraktach Grupp 2019a i Grupp 2019b (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych wynosiła 24 miesiące) nie osiągnięto mediany OS.

¹ Badanie International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 dotyczyło epratuzumabu. Szczegółowe informacje o tym badaniu można znaleźć na stronie [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802814>, dostęp: 14.01.2019).

W każdym z analizowanych punktów pomiaru jakości życia odnotowano poprawę względem wartości z początku badania (kwestionariusze PedsQL i EQ-5D VAS). Dodatkowo od 3 miesiąca wwyż odnotowane poprawy jakości życia przekraczały próg minimalnej istotności klinicznej.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 6 miesiącach wynosiło 73% [95%CI: 60; 82], natomiast po 12 miesiącach 50% [95%CI: 35;64]. Mediana czasu wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (Maude 2018).

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

Całkowity wskaźnik remisji (ORR) wśród 75 pacjentów, którym podano tisagenlecleucel, wyniósł 81% [95%CI: 71; 89], z czego u 60% pacjentów wystąpiła remisja całkowita (CR), a u 21% remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi).

Skuteczność praktyczna

Dodatkowo przedstawiono wyniki pochodzące z rejestru Cellular Therapy prowadzonego przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) – abstrakt konferencyjny Grupp 2019c.

Do rejestru 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).

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).

Bezpieczeństwo

W publikacji Maude 2018 zaraportowano zgon po infuzji tisagenlecleucelu u 19/75 pacjentów, w tym 2 w ciągu 30 dni od infuzji i 17 powyżej 30 dni od infuzji. Wyniki pochodzące z abstraktu Grupp 2019a (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych 24 miesiące) wskazują na wystąpienie zgonu u 25 pacjentów.

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. U 88% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4., a u 73% pacjentów zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z tisagenlecleucelem.

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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo komparatora (produkt leczniczy Besponsa)

Skuteczność

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

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR+CRi) zaobserwowano u 28 z 42 pacjentów (67%) z potwierdzoną wznową szpikową. Ponadto, u większości chorych (71%) nie stwierdzono choroby resztkowej.

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).

Bezpieczeństwo

Do najczęściej występujących objawów po leczeniu INO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

Wg ChPL Besponsa działania niepożądane występujące bardzo często obejmują: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach. szczegółowa lista zdarzeń niepożądanych znajduje się w rozdz. 5.3.4 raportu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt terapii produktem Kymriah podany w zleceniu wynosi [REDACTED]. Na rzeczywiste koszty terapii składają się również m.in. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych, które prawdopodobnie nie są uwzględnione w cenie podanej w zleceniu.

Koszt 3 miesięcznej terapii lekiem Besponsa (inotuzumab) oszacowano na [REDACTED].

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.7203.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 23.12.2019 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: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0).

Produkt leczniczy Kymriah nie jest refundowany ze środków publicznych i nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu. Podlegał natomiast ocenie w ramach RDTL we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) i uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji.

Zgodnie ze zleceniem MZ tisagenlecleucel miałby być zastosowany u pacjenta pediatrycznego (11 lat), u którego wcześniej zastosowano następujące terapie:

- Protokół ALLIC BFM 2009 (HRG)
- Protokół IntReALL 2010²
- Blincyto (2 cykle)
- Cly/Cy/Eto (klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd)
- Dazatynib
- Alemtuzumab (cykl 5-dniowy)

² Badanie International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 dotyczyło epratuzumabu. Szczegółowe informacje o tym badaniu można znaleźć na stronie [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802814>, dostęp: 14.01.2019).

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Wg polskiej edycji klasyfikacji rozpoznaw ICD-10, do C91 zalicza się białaczka limfatyczna. W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna
- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa
- C91.2 Podostra białaczka limfocytowa
- C91.3 Białaczka prolimfocytarna
- C91.4 Białaczka włochatokomórkowa
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna
- C91.9 Białaczka limfatyczna, nieokreślona.

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. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Choroba rozwija się na skutek namnażania się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi. Nieprawidłowe limfocyty B gromadzą się w szpiku kostnym natomiast limfocyty T wędrują do grasicy.

[Źródło: OT.422.4.2017, OT.4321.7.2017]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznaw. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

[Źródło: OT.4321.7.2017]

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledności powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia

liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Objawy kliniczne:

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku,
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia,
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bladeść, pocenie się,
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki,
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zacinienie płuc w RTG,
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC,
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych,
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

[Źródło: OT.4321.7.2017]

Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają: dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (*BCR/ABL*), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną; określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (MRD).

[Źródło: OT.4321.7.2017]

Leczenie i rokowanie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) 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. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT*).

[Źródło: OT.4321.7.2017]

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Kymriah (tisagenlecleucel), $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 , 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 antygen 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	Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0)

Dawkowanie*	Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5×10^6 żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do $2,5 \times 10^8$ 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 upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\ 000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponownie chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 4 dni) i cyklofosfamid ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 2 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:

- Cytarabina ($500\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 2 dni) i etopozyd ($150\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki cytarabiny).

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23.08.2018, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu: <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	Tak, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> białaczka limfoblastyczna (ALL) z komórek B; chłoniak rozlany z dużych komórek B.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa.

	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.
--	---

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

Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Zgodnie z ChPL Kymriah podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Tabela 3. Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu leku Kymriah dot. wskazania ALL

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): dla dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania – w tym bezpieczeństwa długotrwałego stosowania – produktu Kymriah. Wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ALL i DLBCL	Aktualizacje raportów: Coroczne raporty o bezpieczeństwie stosowania i raporty okresowe co 5 lat. Ostateczny raport o wynikach badania: Grudzień 2038 r.
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL w wieku poniżej 3 lat. Wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ALL	Aktualizacje raportów: Dołączone jako część corocznych raportów z nieinterwencyjnego badania PASS Raport końcowy: grudzień 2023 r.

Źródło: ChPL Kymriah

Skróty: ALL – przewlekła białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia) i DLBCL - chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. Diffuse large B-cell lymphoma)

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

Ze względu na krótki czas na realizację zlecenia, w toku prac nad zleceniem nie wystąpiono do ekspertów z prośbą o przygotowanie opinii.

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów przygotowane na potrzeby oceny leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0) u dzieci, po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna). Lek ten był oceniany w Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w lutym 2019 roku.

Należy mieć na uwadze, że w aktualnie ocenianym przypadku u pacjenta nie przeprowadzono allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Ponadto, ze względu na wskazania do zastosowania terapii CAR-T należy założyć, że we wnioskowanej populacji pacjentów występuje ekspresja CD19.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia³

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		x
Niezdolność do pracy		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		
Obniżenie jakości życia		
Uzasadnienie	„Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą nowotworową, która nie leczona lub leczona niewłaściwie prowadzi do zgonu pacjenta.”	„Rokowanie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19 (białaczka CD19-ujemna) jest bardzo poważne – 80-85% dzieci umiera z powodu progresji choroby, albo wskutek powikłań leczenia.”

³Wg Ustawy o świadczeniach

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 10.01.2020 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: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie

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.

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 ELIANA zaprezentowane w publikacji głównej Maude 2018, publikacji z wynikami dotyczącymi jakości życia Laetsch 2019 i w abstraktach Grupp 2019a, Grupp 2019b.

Jednocześnie w raporcie 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.

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 5. Charakterystyka badań opisowych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Interwencja			
ELIANA (Maude 2018, Laetsch 2019,	<u>Typ badania</u> : jednoramienne, wieloośrodkowe, badanie fazy	<u>Kryteria włączenia (wybrane)</u> : <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 3 lat podczas screeningu oraz ≤ 21 lat podczas postawienia diagnozy 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> :

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>abstrakty Grupp 2019a i Grupp 2019b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p>II przeprowadzone metodą otwartą</p> <p><u>Interwencja:</u> Infuzja tisagenlecleucelu, wyprodukowanego <i>ex vivo</i> z użyciem autologicznych limfocytów T pacjenta, poddanych modyfikacji przy użyciu wektora lentiwirusowego w ten sposób, aby wykazywały one ekspresję receptora antygenowego anty-CD19.</p> <p><u>Analiza danych:</u> Analizę przeprowadzono dla populacji ITT* oraz dla populacji poddanej terapii (17 pacjentów wyłączono przed podaniem infuzji).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Populacja ITT: N=92</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja poddana terapii: N=75 • Pacjenci wykluczeni przed podaniem infuzji: N=17 <p><u>Okres obserwacji (od podania infuzji do punktu odcięcia danych):</u> Maude 2018: mediana 13,3 mca (2,1; 23,5) Grupp 2019a: 24 msc (4,3; 35)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrotowa/oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B: <ul style="list-style-type: none"> ○ drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, lub: ○ nawrót w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allo-SCT i upływanie ≥ 6 mcy po SCT w momencie podania tisagenlecleucelu, lub: ○ oporność pierwotna (brak osiągnięcia całkowitej remisji po leczeniu 2 cyklami chemioterapii) lub chemooporność (brak osiągnięcia całkowitej remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii na białaczkę nawrotową), lub: ○ w przypadku ALL z obecnością chromosomu Filadelfia - nietolerancja, przeciwwskazanie lub niepowodzenie 2 linii inbitorów kinazy tyrozynowej, lub: ○ pacjent niekwalifikujący się do allo-SCT ze względu na stan zdrowia • Szpik kostny z $\geq 5\%$ limfoblastów na podstawie oceny morfologicznej podczas badań przesiewowych • W przypadku pacjentów z nawrotem, udokumentowana ekspresja guza CD19 w szpiku kostnym lub we krwi obwodowej za pomocą cytometrii przepływowej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Izolowana wznowa pozaszpikowa • Współistniejące, uwarunkowane genetycznie choroby związane ze szpikiem kostnym (np. niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachman) • Chłoniak Burkitta • Wcześniejszy nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka skóry lub szyjki macicy <i>in situ</i>, leczonych z intencją wyleczenia i bez dowodów na aktywną chorobę) • Wcześniejsze leczenie za pomocą terapii anty-CD19 lub anty-CD3 	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowity wskaźnik remisji (ORR, ang. overall remission rate) <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną** • Czas trwania remisji • Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival) • Przeżycie całkowite • Bezpieczeństwo • Kinetyka komórkowa (ang. <i>cellular kinetics</i>)

*w przedmiotowym opracowaniu przedstawiono wyniki jedynie dla populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję z tisagenlecleucelu (populacja FAS – ang. *full set analysis*)

**Remisję całkowitą (CR, 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, 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.

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia); allo-SCT – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); ORR – całkowity wskaźnik remisji (ang. overall remission rate), CAR T – limfocyty T zawierające chimeryczne receptory antygenowe (ang. chimeric antigen receptor T-cells);

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

Przeżycie całkowite

Raportowane w publikacji Maude 2018 (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych 13,1 mca) 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 mcy) wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia po 18 miesiącach wynosi 70% (95%CI: 58-79). Nie osiągnięto mediany OS.

Tabela 6. Analiza skuteczności - przeżycie całkowite

Punkt końcowy	Źródło	N	Wynik
Przeżycie całkowite [mediana]	Maude 2018	75	19,1 miesiąca
	Grupp 2019 (abstrakt)	79	nie osiągnięto
Prawdopodobieństwo przeżycia po 6 mies.	Maude 2018	75	90% [95%CI: 81-95]
Prawdopodobieństwo przeżycia po 12 mies.	Maude 2018	75	76% [95%CI: 63- 86]
Prawdopodobieństwo przeżycia po 18 mies.	Grupp 2019 (abstrakt)	79	70% [95%CI: 58-79]

Jakość życia

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 wyobrażalny 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.

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.

Zmiany w wynikach oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza PedQL Total Score i EQ-5D VAS podsumowuje poniższa tabela. Pod tabelą przedstawiono wykres pokazujący dodatkowo średnią zmianę jakości życia względem wartości początkowych dla poszczególnych domen kwestionariusza PedQL. Poprawa jakości życia względem wartości początkowych była najmniejsza w domenie funkcjonowania społecznego, a największa w domenie funkcjonowania fizycznego.

Tabela 7. Zmiany w ocenie jakości życia – średnia zmiana względem początku badania (ELIANA)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (IQR) [msc.]	MCID*	Baseline (BL)	Zmiana względem BL (95%CI)				
			Średnia (SD)	28 dzień	3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.
Jakość życia wg. kwestionariusza PedQL								
Liczebność populacji, w tym:			50	43	38	32	21	14
pacjenci z odpowiedzią na leczenie**			43	37	36	30	21	14
Wynik całkowity	9,9 (5,3; 13,5)	4,36	58,0 (20,1)	4,02 (-1,06; 9,39)^	13,3 (8,9; 17,6)	16,05 (9,81; 22,13)^	17,7 (9,62; 26,11)^	27,21 (14,89; 39,49)^
Jakość życia wg. kwestionariusza EQ-5D								
Liczebność populacji, w tym:			48	44	39	31	21	14
pacjenci z odpowiedzią na leczenie**			40	37	36	29	21	14
EQ-5D VAS	9,9 (5,3; 13,5)	7-10	66,8 (21,8)	8,32 (-0,34; 16,54)^	16,8 (9,4; 24,3)	17,4 (9,0; 25,7)	18,8 (7,8; 29,9)	24,7 (13,5; 35,9)

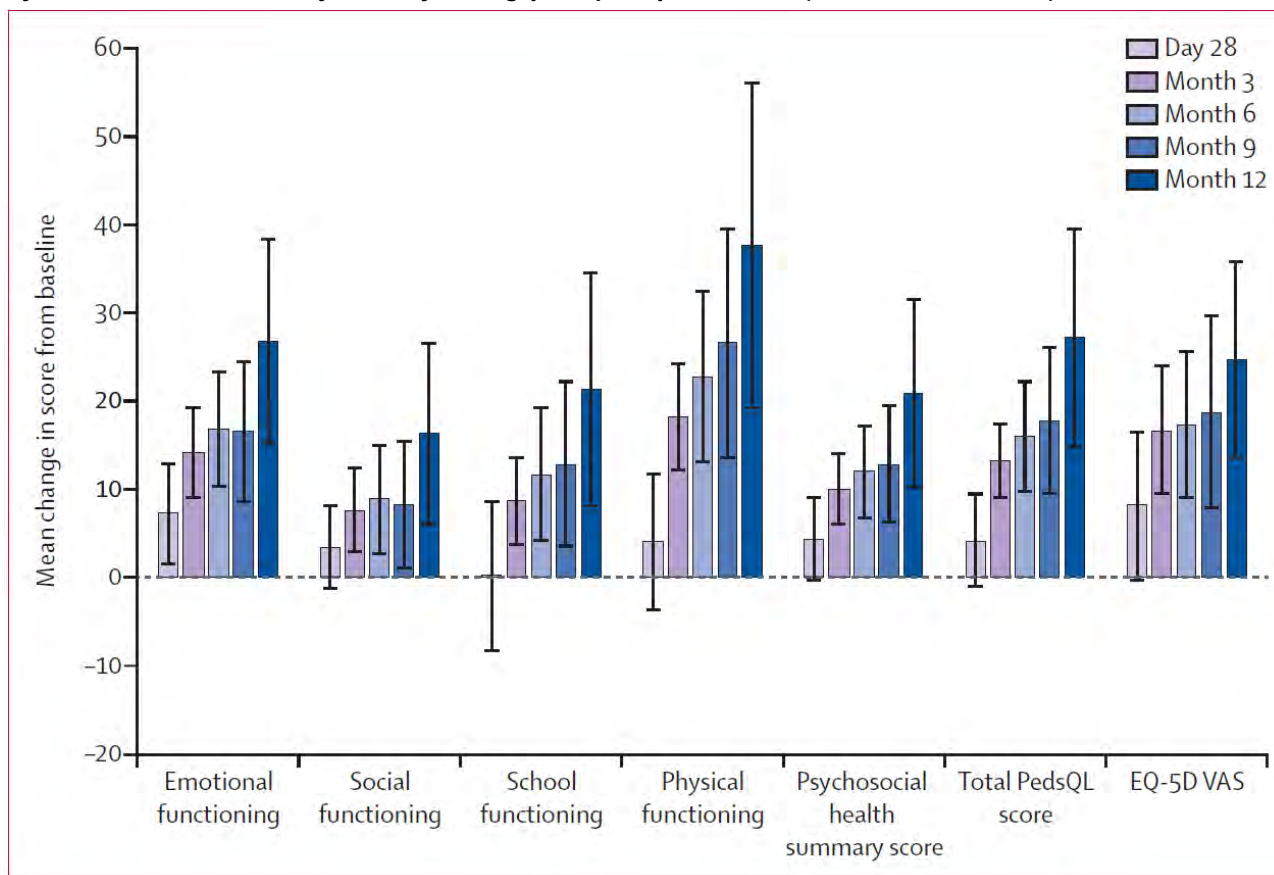
*Wartości pochodzące z literatury podane w publikacji Laetsch 2019

**W badaniu definiowane jako pacjenci, u których uzyskano remisję całkowitą (CR) lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI). Definicja CR i CRI została wyjaśniona w rozdz. 5.2.1 raportu

^Wartość odczytana z wykresu

Skróty: EQ-VAS – wizualna część kwestionariusza EuroQoL; PedQL – Pediatric Quality of Life Inventory, BL – Baseline, SD – odchylenie standardowe, MCID – minimalne istotne klinicznie różnice (ang. minimally clinically important differences)

Rysunek 1. Średnia zmiana jakości życia względem początku badania (źródło: Laetsch 2019)



W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których osiągnięto istotną klinicznie poprawę jakości życia względem wartości z początku badania. Istotną klinicznie poprawę po 6 miesiącach względem początku badania odnotowano u 72% pacjentów (46% w scenariuszu konserwatywnym) w przypadku pomiaru za pomocą kwestionariusza PedQL i u 62% pacjentów (38% w scenariuszu konserwatywnym) w przypadku pomiaru za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zmiany w ocenie jakości życia – odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia (ELIANA)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (IQR) [msc.]	Odsetek pacjentów z MCID n/N (%)		
		28 dzień	3 mies.	6 mies.
PedQL - wynik całkowity	9,9 (5,3; 13,5)	18/39 (46)	30/37 (81)	23/32 (72)
PedQL - wynik całkowity (scenariusz konserwatywny**)		18/50 (36)	30/50 (60)	23/50 (46)
EQ-5D VAS*		21/40 (53)	24/36 (67)	18/29 (62)
EQ-5D VAS* (scenariusz konserwatywny**)		21/48 (44)	24/48 (50)	18/48 (38)

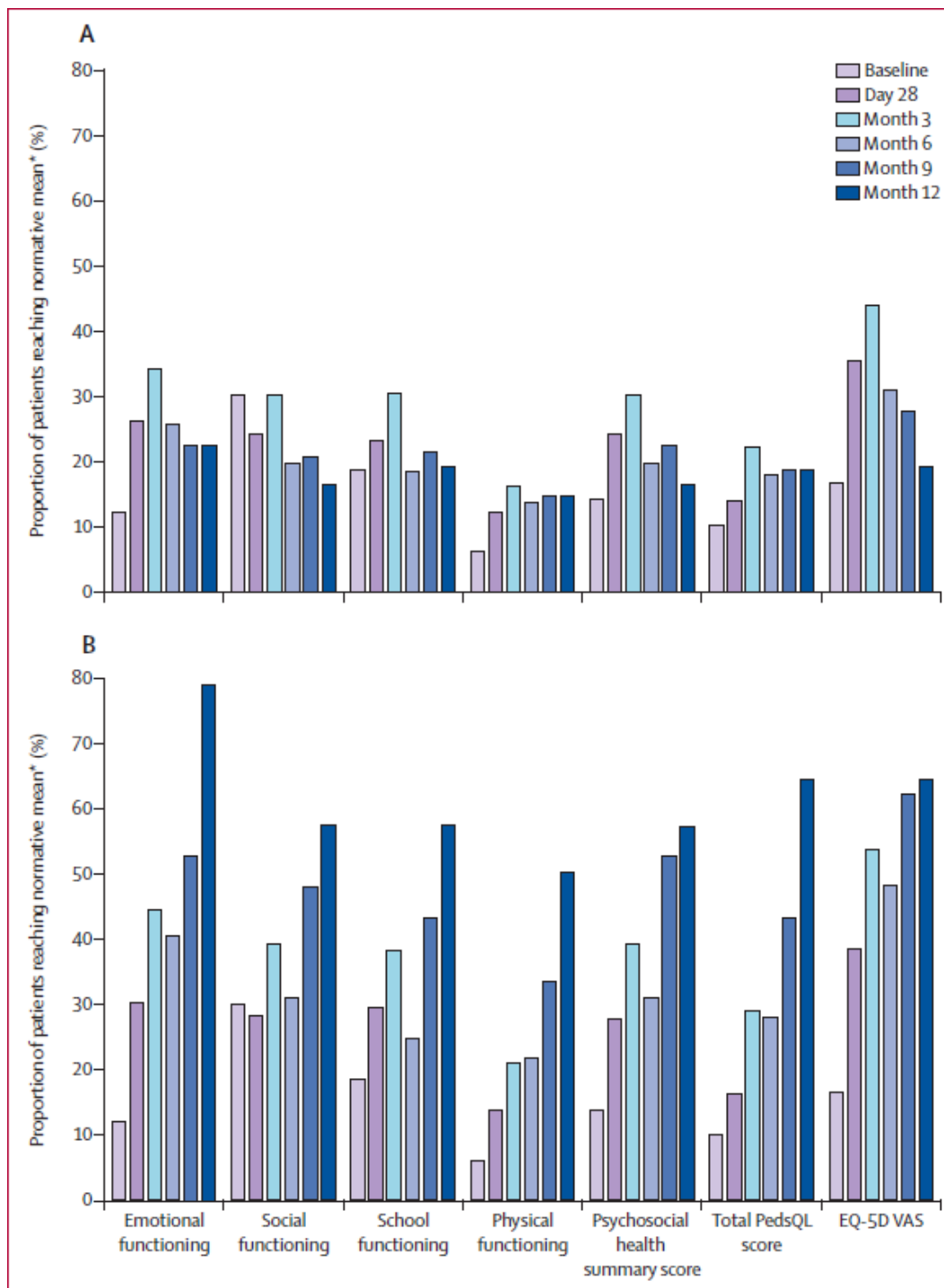
*Konserwatywnie przyjęto, że MCID wynosi 10 pkt

**założono, że u pacjentów utraconych z badania nie osiągnięto istotnej klinicznie poprawy

Skróty: EQ-VAS – wizualna część kwestionariusza EuroQoL; PedQL – Pediatric Quality of Life Inventory, BL – Baseline, SD – odchylenie standardowe, MCID – minimalne istotne klinicznie różnice (ang. minimally clinically important differences)

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. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 2. Zmiany w ocenie jakości życia – odsetek pacjentów z jakością życia na poziomie populacji normalnej w badaniu ELIANA (źródło: Laetsch 2019). Na wykresie A założono konserwatywnie, że u pacjentów utraconych z obserwacji nie osiągnięto średniej jakości życia dla populacji normalnej. Na wykresie B przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów bez braków danych.



Przeżycie wolne od zdarzeń

Zgodnie z definicją punktów końcowych, za zdarzenie uznawano: (1) brak odpowiedzi na leczenie, (2) wystąpienie nawrotu choroby zanim uzyskano odpowiedź na leczenie trwającą co najmniej 28 dni, (3) nawrót

choroby po uzyskaniu całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *incomplete hematologic recovery*)

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

Rysunek 3. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od zdarzeń (Maude 2018)

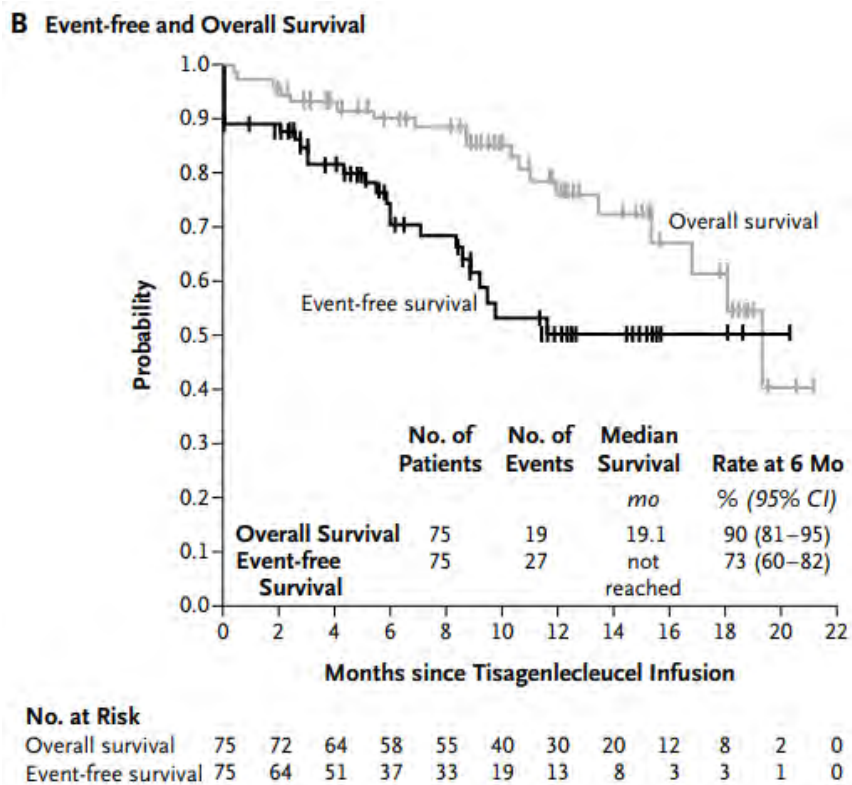


Tabela 9. Analiza skuteczności - przeżycie wolne od zdarzeń

Punkt końcowy	Źródło	N	Wynik
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 6 miesiącach	Maude 2018	75	73% [95%CI: 60-82]
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 12 miesiącach	Maude 2018	75	50% [95%CI: 35-64]
Czas wolny od zdarzeń [mediana]	Maude 2018	75	nie osiągnięto

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

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów z odpowiedzią na leczenie wynosiło 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).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności w populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję z tisagenlecleucelem

Punkt końcowy	Źródło	N	Wynik
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 6 miesiącach	Maude 2018	75	80% (95%CI: 65-89)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 12. miesiącach	Maude 2018	75	59% (95%CI: 41-73)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 18 miesiącach	Grupp 2019 (abstrakt)	79	66% (95% CI: 52-77)

Całkowity wskaźnik remisji (ORR, ang. overall remission rate)

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.

Definicja parametrów CR i CRi została opisana w rozdziale 5.2.1.

Tabela 11. Analiza skuteczności - całkowity wskaźnik remisji*

Punkt końcowy	Źródło	N	Wynik
Całkowity wskaźnik remisji (ORR) <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR ▪ CRi 	Maude 2018	75	81% [95%CI: 71-89] <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR 60% ▪ CRi 21%
	Grupp 2019 (abstrakt)	79	82% [95%CI: 72-90] <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR 62% ▪ CRi 20%

*Wyniki dla populacji FAS, publikacja Maude 2018 zawiera też wyn k dla populacji ITT.

ORR – całkowity wskaźnik remisji (ang. *overall remission rate*); CR - remisja całkowita (ang. *complete remission*); CRi - remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*)

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

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

Tabela 12. Analiza skuteczności - czas trwania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Źródło	N	Wynik
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>) [mediana]	Maude 2018	75	nie osiągnięto
	Grupp 2019 (abstrakt)	79	nie osiągnięto max DOR 29 mcy, trwająca w punkcie odcięcia danych

Skuteczność – efektywność praktyczna

Odnaleziono dane dotyczące efektywności praktycznej tisagenlecleucelu w populacji z ostrą białaczką limfoblastyczną zebrane do 31 maja 2019 r w rejestrze Cellular Therapy prowadzonym przez Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) – Grupp 2019c (wyniki dostępne w formie abstraktu). Do rejestru włączono pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, którzy otrzymali tisagenlecleucel po dopuszczeniu go do obrotu przez FDA.

Ogółem do rejestru 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).

5.3.2. Analiza bezpieczeństwaZgony

W publikacji Maude 2018 (mediana czasu obserwacji bezpieczeństwa terapii wynosiła 13,1 mca, 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 nieznanymi 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 mcy) 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).

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa - zgony

Punkt końcowy	Źródło	N	Mediana czasu od infuzji do punktu odcięcia danych, (zakres)	Wynik, n (%)
Zgony	Maude 2018	75	13,1 mies. (zakres 2,1-23,5)	19 (25%)
	Grupp 2019a	79	24 mies. (zakres 4,5-35)	25 (32%)

Pozostałe zdarzenia niepożądane

Maude 2018

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 przebiegu 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 przebiegu 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).

Grupp 2019a, Grupp 2019b (abstrakty)

Wyniki pochodzące z abstraktów (mediana czasu od podania infuzji do punktu odcięcia danych wynosiła 24 miesiące, zakres 4,5-35 mcy) 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.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie publikacji Maude 2018– zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	n (%)		
	Pacjenci, u których zdarzenie wystąpiło w jakimkolwiek czasie po infuzji N=75	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie ≤ 8 tyg. po infuzji N=75	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie > 8 tyg. do 1 roku po infuzji N=70
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	75 (100)	74 (99)	65 (93)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	71 (95)	69 (92)	30 (43)
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia	66 (88)	62 (83)	31 (44)
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia podejrzewane o związek z leczeniem	55 (73)	52 (69)	12 (77)

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia podejrzewane o związek z leczeniem, które wystąpiły u ponad 20% pacjentów – na podstawie publikacji Maude 2018

Punkt końcowy	n (%)			
	≤ 8 tygodni po infuzji		> 8 tygodni do 1 roku po infuzji	
	stopnia 3.	stopnia 4.	stopnia 3.	stopnia 4.
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	19 (25)	33 (44)	8 (11)	4 (6)
Zespół uwalniania cytokin	16 (21)	19 (25)	-	-

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w ciągu 8 tygodni po infuzji, bez względu na związek z leczeniem – na podstawie publikacji Maude 2018

Punkt końcowy	n (%)		
	Jakiegokolwiek stopnia N=75	Stopnia 3. N=75	Stopnia 4. N=75
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Zespół uwalniania cytokin	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Zdarzenie neurologiczne	30 (40)	10 (13)	0
Infekcja	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Gorączka neutropeniczna	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Zespół rozpadu guza nowotworowego	3 (4)	3 (4)	0

Bezpieczeństwo – dane pochodzące z praktyki klinicznej

W ramach rejestru CIBMTR występowanie zespołu uwalniania cytokin i neurotoksyczności związanej z terapią komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) ≥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 u 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.

5.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analizy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- 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).
- Brak jest randomizowanych badań porównujących ocenianą technologię z leczeniem standardowym stosowanym w tym wskazaniu, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania o wielkości dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania tisagenlecleucelu.
- 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 miesiący.
- 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 u pacjenta, którego dotyczy wniosek. Jednocześnie należy zauważyć, że blinatumomab nie jest refundowany w Polsce w populacji dziecięcej, a zatem ścieżka terapeutyczna wnioskowanego pacjenta nie jest typową ścieżką terapeutyczną w Polsce dla ocenianej populacji docelowej – pacjentów pediatrycznych z ALL z komórek B odpornej 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.
- 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 tisagenlecleucelem. Pozostałe 62% pacjentów była uprzednio leczona 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 ozogamycin. W odnalezionym dla komparatora, retrospektywnym badaniu *Bhojwani 2018* przedstawiono niepełną analizę skuteczności (brak wyników dla wszystkich pacjentów) i bezpieczeństwa (tylko dla 1. cyklu leczenia).

5.3.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej

Z otrzymanego zlecenia wynika, że spośród terapii rekomendowanych do stosowania u pacjentów z wielokrotnie nawracającym lub opornym na leczenie w wytycznych NCCN 2020 u pacjenta nie stosowano inotuzumabu (INO). INO jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym przez EMA do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22.

Pomimo braku rejestracji leku Besponsa w leczeniu ALL u dzieci, przyjęto inotuzumab jako komparator dla tisagenlecleucel, ponieważ jest zalecany w wytycznych NCCN 2020, a dodatkowo był przedmiotem oceny AOTMiT w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD10: C91.0), w ramach RDTL u pacjenta pediatrycznego (wiek – 17 lat), po wznowie szpikowej, u którego brak jest możliwości zastosowania terapii celowanej anty-CD19. Lek otrzymał wówczas pozytywne opinie Rady Przejrzystości (31/2019) i Agencji (8/2019).

W rozdziale poniżej przedstawiono dowody naukowe na skuteczność inotuzumabu w populacji pacjentów pediatrycznych ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD10: C91.0) przedstawione w raporcie Agencji nr OT.422.6.2019.

Dane z raportu nr OT.422.6.2019

Do analizy włączono 1 badanie dotyczące skuteczności praktycznej prowadzone w ramach programu „humanitarnego stosowania leków”, tj.:

- *Bhojwani 2018* (wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne).

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną inotuzumabu ozogamycin w ocenianym wskazaniu.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Skuteczność praktyczna			
<i>Bhojwani 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> – wieloośrodkowe, – retrospektywne, – kohortowe, – jednoramienne, – okres obserwacji: 2013-2016 – <u>interwencje:</u> inotuzumab ozogamycin: 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawane w 3 dawkach podzielonych jn: <ul style="list-style-type: none"> • w 1. tyg. (0,8 mg/m² pc.), • w 2. i 3. tyg. (0,5 mg/m² pc.) <p>Jeden pacjent z MRD otrzymał dawkę 0,5 mg/m² pc przez wszystkie 3. tyg.</p> <p>W drugim i kolejnych cyklach, przyjmując CR / CRi podczas cyklu 1, pacjenci otrzymywali</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z B-ALL ≤ 21 r. ż. ze wznową choroby lub oporni na leczenie, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę INO – pacjenci, którzy nie mieli dostępu do skutecznej terapii zastępczej, – dodatni wynik CD22 w blastach białaczkowych, – stężenie kreatyniny w surowicy ≤1,5x, stężenie bilirubiny ≤2x i poziom AST/ALT ≤2,5x górnej granicy normy, – brak ciężkiej niekontrolowanej infekcji, – brak wcześniejszego SOS (zespół niedrożności zatokowej wątroby), 	<ul style="list-style-type: none"> – CR (całkowita remisja, definiowana jako <5% blastów w szpiku w morfologii) – CRi (całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii, definiowana jako wartość bezwzględna neutrofilii <500/cu.mm lub liczba płytek krwi <50,000/cu.mm) – MRD (choroba resztkowa, mierzona za pomocą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) rearanżacji genu immunoglobulin) – PR (częściowa odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmniejszenie ryzyka obciążenia chorobą szpiku od >25% blastów (M3) do 5-25% blastów (M2)) – EFS (przeżycie wolne od zdarzenia, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	dawkę 0,5 mg/m ² pc. w dniach 1., 8. i 15.	– 14-sto dniowy okres całkowitej eliminacji leków z ustroju (okres washout) <u>Liczba pacjentów</u> 51 pacjentów (w tym 42 z potwierdzonym nawrotem choroby)	– OS (przeżycie całkowite, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny) – toksyczność (klasyfikowana w skali CTCAE* wersja 4.03, ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)

Skróty: B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. *positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia*); CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRi - całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii (ang. *complete remission with incomplete count recovery*); EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*); INO – inotuzumab ozogamycin; MRD – choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); OS - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (angl. *partial response*); SOS – zespół niedrożności zatokowej wątroby (ang. *sinusoidal obstruction syndrome*)

*CTCAE - skala oceny toksyczności leczenia stosowana w celu jednolitego raportowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. W zależności od stopnia nasilenia danego objawu przyjmuje się wartość od 1 (łagodne nasilenie) do 5 (zgon spowodowany działaniem niepożądanym) [Źródło: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (dostęp: 15.01.2020 r.)]

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność kliniczną.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno badanie (*Bhojwani 2018*) oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo.

Tabela 18. Charakterystyka pacjentów w badaniu *Bhojwani 2018*

Charakterystyka pacjentów		N	%
Liczba pacjentów ogółem		51	100
Wiek (mediana 11,5 lat)	2-4 lata	3	6
	5-9 lat	13	25
	10-17 lat	31	61
	18-21 lat	4	8
Wskazania do leczenia INO	Pierwsza wznowa (oporność na leczenie)	10	20
	Druga wznowa	22	43
	Trzecia wznowa	10	20
	Czwarta wznowa	6	12
	Piąta wznowa	2	4
	Pierwotna oporność na leczenie	1	2
Liczba wcześniejszych terapii (bez HSCT)	2-3	8	16
	4-6	28	55
	≥7	15	29
Wcześniejsze HSCT	Pacjenci, którzy nie mieli HSCT	29	57
	1	18	35
	2	3	6
	3	1	2
Wcześniejsza terapia antyCD19	Blinatumomab	22	43
	CD19 CAR T-cells	15	29
	Blinatumomab + CD19 CAR T-komórkowy	3	6

Charakterystyka pacjentów		N	%
	Pacjenci nie poddani żadnej terapii	11	22
Wcześniejsza terapia antyCD22	Moxetumomab	6	12
	CD22 CAR T-cells	3	6
	Moxetumomab + CD22 CAR T-cells	1	2
	INO	1	2
	Pacjenci nie poddani żadnej terapii	40	78
Typ białaczki*	M1, obecność choroby resztkowej (MRD)	8	16
	M2	4	8
	M3	38	75
	Nieznany	1	1

Skróty: HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplant*); INO – inotuzumab ozogamycin; MRD – choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

*wg skali FAB, gdzie M0 – ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana (5%); M1 – ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania (20%); M2 – ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (30%); M3 – hipergranularna ostra białaczka promielocytowa (10%); M4 – ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa (20%); M4Eo wariant - ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku; M5 – ostra białaczka monocytowa (10%); M6 – erytroleukemia (choroba DiGiuliamo, 4%); M7 – ostra białaczka megakarioblastyczna (1%)
[Źródło: Wetzler]

Wyniki

Ogółem (dot. całej populacji, tj. 51 pacjentów):

- 18 (35%) pacjentów z całkowitą remisją (CR) żyło na koniec badania,
- 9 (18%) pacjentów z jakimiś 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.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki przeżycia całkowitego (OS) oraz wolnego od zdarzenia (EFS) po 12 miesiącach dla całej populacji, tj. 51 pacjentów. Po 12 miesiącach odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 23,4±7,5%, a odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) wyniósł 36,3±9,3%.

Tabela 19. Wyniki badania Bhojwani 2018

Punkt końcowy	Odsetek pacjentów (%)
OS (12 miesięcy)	23,4±7,5
EFS (12 miesięcy)	36,3±9,3

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*); INO – inotuzumab ozogamycin; OS - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)

Odpowiedź na leczenie INO

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. W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Całkowitą odpowiedź na leczenie 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).

Tabela 20. Wyniki badania Bhojwani 2018

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (n/N)	Odsetek pacjentów (%)
CR	15/42	36
CRi	13/42	31
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR + CRi)	28/42	67
PR	3/42	7

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (n/N)	Odsetek pacjentów (%)
Brak odpowiedzi	8/42	19

Skróty: CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRI - całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii (ang. *complete remission with incomplete count recovery*); INO – inotuzumab ozogamycin; PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)

Terapia post INO (informacje zawarte 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).

Zespół niedrożności zatokowej wątroby (SOS)

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%).

Bezpieczeństwo

W odnalezionym badaniu *Bhojwani 2018* oceniano toksyczność INO (po 1. cyklu leczenia). Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Do najczęściej występujących objawów po leczeniu INO (powyżej 10%) należą: podwyższone ALT i AST, gorączka, gorączka neutropeniczna, infekcje i zaburzenia elektrolitowe.

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa (toksyczność po 1. cyklu leczenia)

Toksyczność	Stopień 1-2	Stopień 3 ^a	Stopień 4	Nieznany stopień	Ogółem
Podwyższone ALT	6 (11,8%)	3 (5,9%)			9 (17,6%)
Podwyższone AST	8 (15,7%)	2 (3,9%)			10 (19,6%)
Podwyższone GGT	2 (3,9%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)		4 (7,8%)
Hiperbilirubinemia		1 (2,0%)			1 (2,0%)
Gorączka	9 (17,6%)				9 (17,6%)
Gorączka neutropeniczna	2 (3,9%)	6 (11,8%)			8 (15,7%)
Infekcja	4 (7,8%)	8 (15,7%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)	15 (29,4%)
Ból kości	3 (5,95)	1 (2,0%)			4 (7,8%)
Reakcja na infuzję		2 (3,9%)			2 (3,9%)
Wymioty	2 (3,9%)			1 (2,0%)	3 (5,9%)
biegunka	1 (2,0%)			1 (2,0%)	2 (3,9%)
Zespół rozpadu guza		2 (3,9%)			2 (3,9%)
Krwawienia	1 (2,0%)	1 (2,0%)			2 (3,9%)
Zaburzenia elektrolitowe	7 (13,7%)	3 (5,9%) ^b			10 (19,6%)

^adodatkowo zaobserwowano pojedyncze przypadki: anoreksji, nadciśnienia tętniczego, hipertrójglicydemii, napadowego częstoskurczu przedsionkowego

^bhipokaliemia (2 pacjentów), hipokalcemia (1 pacjent)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Besponsa. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane wymienione w ChPL Besponsa.

Tabela 22. Działania niepożądane wymienione w ChPL Besponsa

Typ działań niepożądanych	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie (48%) ^a (w tym posocznica i bakteriemia [16%], zakażenia grzybicze [9%], zakażenia dolnych dróg oddechowych [12%], zakażenia górnych dróg oddechowych [12%], zakażenia bakteryjne [1%] zakażenia wirusowe [8%], zakażenia przewodu pokarmowego [4%], zakażenia skóry [4%])
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna (26%), neutropenia (49%), małopłytkowość (51%), leukopenia (35%), limfopenia (18%), niedokrwistość (36%)

Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt (12%)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy (28%)
Zaburzenia naczyniowe	krwotok ^c (33%) (w tym krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [1%], krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego [5%], krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego [4%], krwawienie z nosa [15%])
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha (23%), wymioty (15%), biegunka (17%), nudności (31%), zapalenie jamy ustnej (13%), zaparcia (17%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia (21%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%), zwiększenie aktywności GGT (21%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka (32%), zmęczenie (35%), dreszcze (11%)
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (13%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje spowodowane podaniem infuzji (10%)

- ▼ Besponsa podlega dodatkowemu monitorowaniu.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lipca 2017 r.
- Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 51.
- Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 24 pacjentów.

6. 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.

Europejska Agencja Leków wskazała, że wyniki uzyskiwane u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B po zastosowaniu produktu Kymriah były lepsze niż po zastosowaniu innych leków dostępnych w tym wskazaniu. Wskazała również, że mimo iż podczas stosowania tego leku u większości pacjentów mogą wystąpić ciężkie zdarzenia niepożądane, to poddają się one leczeniu po zastosowaniu odpowiednich środków. Tym samym zadecydowano, iż korzyści wynikające z zastosowania produktu leczniczego Kymriah przewyższają związane z tym ryzyko.

Źródło: EMA, *An overview of Kymriah and why it is authorised in the EU*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview_en.pdf (dostęp: 10.01.2020)

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 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 6×10^8 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 AOTMiT w ramach RDTL dla pediatrycznego pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną, otrzymując pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Agencji. Należy jednak podkreślić, że INO jest zarejestrowany w Europie i w USA wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów, a jego stosowanie u dzieci wiąże się z występowaniem zagrażającej życiu hepatotoksyczności. Mechanizm działania inotuzumabu jest ściśle związany z ekspresją antygenu CD22. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 9.

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 u pacjenta pediatrycznego z ostrą białaczką limfoblastyczną (raport OT.422.6.2019).

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

Koszt stosowania leku Besponsa oszacowano przyjmując cenę ze zlecenia MZ, tj. [REDACTED] za fiolkę zawierającą 1 mg substancji czynnej. Według informacji zawartych w ChPL Besponsa, zalecane dawkowanie w pierwszym cyklu to $1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c./cykl}$, a w kolejnych $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c./cykl}$. Zgodnie z ówczesnym zleceniem założono, że 3-miesięczne leczenie obejmuje dwa cykle terapii. Powierzchnię ciała 11-letniego pacjenta, którego dotyczy niniejsze opracowanie oszacowano na podstawie mediany wzrostu i masy ciała zaczerpniętych z siatek centylowych udostępnionych przez IP-CZD⁴. Korzystając z tych wartości, przy pomocy formuły Mostellera obliczono odpowiadającą im powierzchnię ciała 11-latką, która wynosi $1,25 \text{ m}^2$. Przyjmując powyższe założenia, ustalono zużycie leku na poziomie $4,125 \text{ mg/3-miesięczną}$ terapię, co wymaga zakupu 5 fiolek leku. Oszacowane w ten sposób koszty technologii alternatywnej wynoszą [REDACTED].

Porównanie kosztów obu terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Porównanie kosztów stosowania produktów leczniczych Kymriah (tisagenlecleucel) i Besponsa (inotuzumab) na podstawie zleceń MZ

Koszt terapii brutto [PLN]	
Kymriah (tisagenlecleucel)	Besponsa (inotuzumab)
[REDACTED]	[REDACTED]

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, które prawdopodobnie nie są uwzględnione w cenie podanej w zleceniu.

⁴ Dane zostały pozyskane w toku realizacji projektów OLAF i OLA koordynowanych przez Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w latach 2007-2012. Źródło: http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=1717&Itemid=538 [dostęp: 16.01.2020]

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

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- 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)

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.01.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, odpornej na leczenie. Wyszukiwanie ograniczono do lat 2017-2020, 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 2020. Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej – leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2020 (USA) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów	Zalecenia terapeutyczne dla ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B <u>Możliwe leczenie nawracającej lub odpornej postaci choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub • chemioterapia (wybór schematu uzależniony od statusu Ph+/- i oceny ryzyka) lub • tisagenlecleucel lub • blinatumomab lub • inotuzumab.
	Tisagenlecleucel jest zalecany dla pacjentów poniżej 26 r.ż. z ostrą CD19-dodatnią białaczką limfoblastyczną z komórek B, nawracającą (≥ 2) lub oporną na leczenie. Przed podaniem produktu Kymriah, wytyczne zalecają chemioterapię limfodeplecyjną składającą się np. z fludarabiny (IV, 30 mg/m ² /dzień przez 4 dni) i cyklofosfamidu (IV, 500 mg/m ² /dzień przez 2 dni). <u>Dalsze leczenie (w zależności od odpowiedzi na zastosowane terapie):</u> <i>W przypadku odpowiedzi innej niż CR⁵:</i> terapia alternatywna (w zależności od statusu Ph+/- i wcześniejszego leczenia: inna zalecana przez wytyczne terapia niewykorzystana na poprzednim etapie lub chemioterapia +/- TKI) i/lub BSC z opieką paliatywną. <i>W przypadku uzyskania CR:</i> u pacjentów, u których pozostała choroba resztkowa należy rozważyć HSCT. Wytyczne podkreślają, że rola HSCT po terapii tisagenlecleucelem jest niejasna (w badaniu Maude 2018 59% pacjentów utrzymało stan bez nawrotu przez 12 miesięcy, a 9% zostało poddanych HSCT). <u>Siła zaleceń:</u> 2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji

NCCN – National Comprehensive Cancer Network; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; HSCT – przeszczep komórek macierzystych szpiku.

Wytyczne NCCN 2020 zalecają stosowanie tisagenlecleucelu jako opcję 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

⁵ Wytyczne NCCN 2019 podają następującą definicję CR: brak choroby umiejscowionej pozaszpikowo lub nieobecne w krążeniu blasty; szpik z trójliniową aktywnością hematopoetyczną i zawartością blastów <5% lub <1% przy badaniu przepływowym lub molekularnym; liczba neutrofilii >1 000/ μ L i płytek krwi >100 000/ μ L; brak nawrotu w czasie 4 tygodni.

Definicja CRi (tj. CR z niepełną regeneracją hematologiczną) jest zgodna z definicją CR z wyjątkiem ograniczenia dot. liczby neutrofilii i płytek krwi.

Suma odpowiedzi CR i CRi stanowi całkowity odsetek remisji (ORR).

klinicznym. Wytyczne zwracają uwagę, że po zastosowaniu tisagenlecleucelu w niektórych przypadkach należy rozważyć przeprowadzenie HSCT⁶, choć rola tej procedury nie jest jasna.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Biorąc pod uwagę, że u pacjenta wykorzystano do tej pory 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)⁷.

Należy jednak 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.

⁶ Wytyczne powołują się na dane z publikacji Maude 2018, w której opisano, że 59% pacjentów utrzymało stan bez nawrotu ALL przez 12 miesięcy, a 9% zostało poddanych HSCT.

⁷ Wniosek dotyczył pacjenta pediatrycznego w wieku 17 lat.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Bhojwani 2018	Bhojwani D. et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 2018 Sep 28. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z.
Grupp 2019a (abstrakt)	Grupp SA: Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Analysis of the ELIANA Clinical Trial. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2019; Conference(3 Supplement):S126-S127.
Grupp 2019b (abstrakt)	Grupp SA, et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Blood</i> 2018; 132 (Supplement 1): 895. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112599
Grupp 2019c (abstrakt)	Grupp S: Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Real world experience from the center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) and cellular therapy (CT) registry. <i>Blood</i> 2019; Conference(Supplement 1):no.
Laetsch 2019	T.W. Laetsch et al., Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial,
Maude 2018	S.L. Maude et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia, <i>N Engl J Med</i> 2018;378:439-48, DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, version 2.2020
Pozostałe publikacje	
ChPL Kymriah	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah
ChPL Besponsa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa
CADTH 2019	CADTH OPTIMAL USE REPORT Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report, 01.2019
EMA	An overview of Kymriah and why it is authorised in the EU (dostęp : 16.01.2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview_en.pdf
OT.422.4.2017	Blinicyto, blinatumomab, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD10: C91.0), w ramach RDTL, raport AOTMiT
OT.422.6.2019	Besponsa, inotuzumab ozogamicin, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w ramach RDTL, raport AOTMiT
OT.4321.7.2017	Mitoxantron we wskazaniu: leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną mitoxantron we wskazaniu innym niż określone w ChPL, raport AOTMiT

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 10.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	27944
2	Search (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract] OR Leukemia, Acute Lymphoblastic[Title/Abstract] OR Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphoblastic[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphocytic, Acute[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Leukemia, Acute[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Lymphoma[Title/Abstract] OR Lymphocytic Leukemia, Acute[Title/Abstract] OR Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Acute Lymphocytic[Title/Abstract] OR Lymphoma, Lymphoblastic[Title/Abstract] OR Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Acute Lymphoid[Title/Abstract] OR Lymphoid Leukemia, Acute[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphoid, Acute[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1[Title/Abstract] OR Lymphocytic Leukemia, L1[Title/Abstract] OR L1 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, L1 Lymphocytic[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1[Title/Abstract] OR ALL, Childhood[Title/Abstract] OR Childhood ALL[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2[Title/Abstract] OR Lymphocytic Leukemia, L2[Title/Abstract] OR L2 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, L2 Lymphocytic[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult[Title/Abstract] OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2[Title/Abstract] OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract] OR ALL[Title/Abstract] OR LLA[Title/Abstract])	50902
3	Search (Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract] OR Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma[Title/Abstract] OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Pre B Cell[Title/Abstract] OR Leukemia, Pre-B-Cell[Title/Abstract] OR Pre-B-Cell Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemias, Pre-B-Cell[Title/Abstract] OR Pre B Cell Leukemia[Title/Abstract] OR Pre-B-Cell Leukemias[Title/Abstract] OR Pre-B ALL[Title/Abstract] OR Pre B-ALL[Title/Abstract] OR Pre B ALL[Title/Abstract])	1518
4	Search (acute[Title/Abstract] AND lymphoblastic[Title/Abstract] AND leukaemia[Title/Abstract])	5168
5	Search (acute[Title/Abstract] AND lymphoblastic[Title/Abstract] AND leukemia[Title/Abstract])	26892
6	#1 or #2 or #3 or #4 or 5#	56224
7	Search tisagenlecleucel [Supplementary Concept]	57
8	Search tisagenlecleucel [Title/Abstract]	121
9	Search Kymriah [Title/Abstract]	40
10	Search CTL019 [Title/Abstract]	41
11	Search (((tisagenlecleucel [Supplementary Concept]) OR tisagenlecleucel [Title/Abstract]) OR Kymriah [Title/Abstract]) OR CTL019 [Title/Abstract]	187
3	#5 and #10	85

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 10.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp acute lymphoblastic leukemia/	52685
2	(acute and lymphoblastic and leukemia).ab,kw,ti.	40967
3	(acute and lymphoblastic and leukaemia).ab,kw,ti.	7235
4	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia or acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia or acute lymphocytic leukaemia or acute lymphocytic leukemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphoid leukemia or B-cell acute	15858

	lymphoblastic leukemia or leukaemia, CALLA-positive or leukaemia, lymphocytic, acute or leukaemia, lymphocytic, acute, L1 or leukaemia, lymphocytic, acute, L2 or leukaemia, mixed-cell or leukaemia, null-cell or leukaemia, acute lymphatic or leukaemia, acute lymphoblastic or leukemia, CALLA-positive or leukemia, lymphocytic, acute or leukemia, lymphocytic, acute, L1 or leukemia, lymphocytic, acute, L2 or leukemia, mixed-cell or leukemia, null-cell or leukemia, acute lymphatic or leukemia, acute lymphoblastic or lymphatic leukaemia, acute or lymphatic leukemia, acute or lymphoblastic leukaemia, acute or lymphoblastic leukemia, acute or precursor cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma or precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma).ab,kw,ti.	
	(Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma or Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia or Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma or Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma or Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia or Leukemia, Pre B Cell or Leukemia, Pre-B-Cell or Pre-B-Cell Leukemia or Leukemias, Pre-B-Cell or Pre B Cell Leukemia or Pre-B-Cell Leukemias or Pre-B ALL or Pre B-ALL or Pre B ALL).ab,kw,ti.	1516
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5	68596
8	exp tisagenlecleucel T/	744
9	(cart 19 or cart19 or "ctl 019" or ct 019 or kymriah or tisagenlecleucel).ab,kw,ti.	572
10	8 or 9	860
11	6 and 10	426

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 10.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1049
#2	(acute and lymphoblastic and leukemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2946
#3	(acute and lymphoblastic and leukaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2946
#4	(Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma or Precursor B Cell Lymphoblastic Leukemia or Precursor B Cell Lymphoblastic Lymphoma or Precursor B-Cell Lymphoblastic Lymphoma or Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia or Leukemia, Pre B Cell or Pre-B-Cell Leukemia or Leukemias, Pre-B-Cell or Pre B Cell Leukemia or Pre-B-Cell Leukemias or Pre-B ALL or Pre B-ALL or Pre B ALL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5345
#5	#1 or #2 or #3 or #4	7959
#6	(tisagenlecleucel):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#7	(Kymriah):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(CTL019):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#9	#6 or #7 or #8	22
#10	#5 and #9	12

11.2. Diagram selekcji badań dla interwencji

