



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Kymriah (tisagenlecleucelum)  
we wskazaniu:  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego  
z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.38.2020

Data ukończenia: 22 stycznia 2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) 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

<b>ABS-type</b>	typ z aktywowanych komórek B (ang. activated B-cell type)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AESI</b>	zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT/ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
<b>allo-HSCT</b>	przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stemm cell transplant)
<b>aPTT</b>	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCT/ auto-HSCT</b>	autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stemm cell transplant)
<b>AspAT/AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AXI</b>	aktykaptagen cyloleucel
<b>bd</b>	brak danych
<b>BEAM</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem karmustyny, etopozyny, cytarabiny, melfalanu
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR</b>	chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor)
<b>CAR-T</b>	limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. chimeric antigen receptor T-cell)
<b>CEOP</b>	schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozyny, winkrystyny, prednizonu
<b>CEPP</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozyny, prednizonu, prokarbazyn
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CNS/ OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy (ang. central nervous system)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (remisja)
<b>CRu</b>	niepotwierdzona odpowiedź (remisja) całkowita
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>CRS</b>	zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome)
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DA-EPOCH</b>	schemat leczenia z zastosowaniem etopozyny, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny
<b>DDD</b>	określona dawka dobową (ang. defined daily dose)

<b>DLBCL</b>	chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
<b>DoR</b>	czas trwania remisji (ang. duration of remission)
<b>DOX</b>	dokсорubicyna
<b>ECHO</b>	echokardiografia
<b>ECOG</b>	skala oceny stanu sprawności pacjenta
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPI</b>	epirubicyna hydrochloride
<b>ESHAP</b>	schemat leczenia z zastosowaniem etopozydu, metyloprednizolonu, cytarabiny, cisplatyny
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT-Lym</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GCB-type</b>	typ z komórek ośrodków rozmnażania (ang. germinal center B-cell type)
<b>GDP</b>	schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny
<b>GemOx</b>	schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny
<b>GTMPs</b>	grupa leków terapii genowych (ang. Gene-Therapy Medicines)
<b>GVHD</b>	czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCV</b>	zapalenie wątroby typu C
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HR</b>	iloraz ryzyka (hazardów) (ang. hazard ratio)
<b>HSE</b>	The Health and Safety Executive
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IFRT</b>	radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy)
<b>INR</b>	znormalizowany czas protrombinowy
<b>IPI</b>	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. International Prognostic Index)
<b>ITT</b>	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MIDs</b>	minimalne istotne klinicznie różnice (ang. minimally clinically important differences)
<b>MSAC</b>	Medical Services Advisory Committee
<b>MUGA</b>	wielobramkowa angiografia radioizotopowa
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>ne</b>	nie do oszacowania/nie osiągnięto

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma)
<b>NHS</b>	The National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>n/o</b>	nie oceniano
<b>NOS</b>	bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)
<b>NMR</b>	wielobramkowa angiografia radioizotopowa
<b>OAI</b>	oddział anestezjologii i intensywnej terapii
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OW</b>	oddział wojewódzki
<b>PACE</b>	Patient and Clinician Engagement
<b>PAS</b>	Patient Access Scheme
<b>PartSA</b>	partitioned survival analysis
<b>PASS</b>	badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. non-interventional post-authorisation safety study)
<b>PAESS</b>	badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation efficacy study)
<b>PET-CT</b>	pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PFS</b>	czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival)
<b>PIX</b>	piksantron
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (remisja)
<b>PSUR</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)
<b>PT</b>	czas protrombinowy
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. quality of life)
<b>R-CHOP</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, prednizonu
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	nawrót choroby
<b>R-DHAP</b>	schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, deksametazonu, cytarabiny, cisplatyny
<b>R-ESHAP</b>	schemat z zastosowaniem rytuksymabu, etopozytu, metyloprednizonu, cytarabiny, cisplatyny
<b>R-GDP</b>	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu
<b>R-Gem-Ox</b>	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny, oksaliplatyny
<b>R-hyperCVAD</b>	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny, deksametazonu
<b>R-ICE</b>	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozytu
<b>R-IVAC</b>	schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, etopozytu, mesna, cytarabiny

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	choroba stabilna
<b>SMC</b>	Scottish Medicine Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
<b>TIS</b>	tisagenlecleucel
<b>TS</b>	wynik całkowity (ang. total score)
<b>TTR</b>	czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. time to response)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020 r. poz. 1398.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51
4.3.	Komentarz Agencji .....	52
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>56</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	72
5.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>75</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	81
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>88</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>96</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>98</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>99</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>103</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.09.2020  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.161.2020.21.AP

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Kymriah, tisagenlecleucelum, dyspersja do infuzji,  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 
-   

- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

---

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.09.2020 r., znak PLR.4500.161.2020.21.AP (data wpływu do AOTMiT 28.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kymriah, tisagenlecleucelum, dyspersja do infuzji,  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  komórek, 1, worek, kod EAN: 05909991384388

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.10.2020, znak OT.4331.38.2020.AW.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismo z wyjaśnieniami poruszanych kwestii zostało przekazane Agencji w dniu 05.01.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2020
- [REDAKTOR] Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana, Kraków 2020
- [REDAKTOR] Analiza ekonomiczna dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Instytut Arcana, [REDAKTOR]
- [REDAKTOR] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Instytut Arcana, [REDAKTOR]
- [REDAKTOR] Analiza racjonalizacyjna dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Instytut Arcana, [REDAKTOR]

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Kymriah

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kymriah, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – $6 \times 10^8$ komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388;
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: L01XX71 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	tisagenlecleucelum
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku. Terapię należy rozpocząć pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah. Przed infuzją ośrodek musi dysponować sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i tocilizumabem dostępnym na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.</p> <p>Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie u dorosłych pacjentów z DLBCL to 0,6 do <math>6 \times 10^8</math> żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).</p> <p><u>Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)</u></p> <p>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 <math>\leq 1\ 000</math> krwinek/<math>\mu</math>l.</p> <p>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 <math>&gt;1\ 000</math> krwinek/<math>\mu</math>l, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.</p> <p><u>Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z DLBCL to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fludarabina (<math>25\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosamid (<math>250\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).</li> </ul> <p>Jeśli u pacjenta podczas poprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bendamustyna (<math>90\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).</li> </ul> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi <math>\leq 1\ 000</math> komórek/<math>\mu</math>l w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję produktu Kymriah.</p> <p><u>Premedykacja</u></p> <p>Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia.</p>
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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.
--	--

Źródło: ChPL Kymriah (data dostępu 07.01.2021)

Skróty: CAR – chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor), DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Kymriah**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/18/1297/001 23 sierpnia 2018, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, 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.</li> <li>• dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt Kymriah będzie dodatkowo monitorowany. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Kymriah (data dostępu 07.01.2021)

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia), DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma), PSUR – okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

Produkt leczniczy Kymriah został zarejestrowany jako produkt terapii zaawansowanej, w oparciu o opinię Komitetu ds. Terapii Zaawansowanych (CAT, ang. Committee for Advanced Therapies) działającego w ramach EMA. Ponadto produkt Kymriah został zakwalifikowany do grupy leków terapii genowej (GTMPs, ang. Gene-Therapy Medicines). Terapia genowa lekiem Kymriah oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta.

W ChPL Kymriah w zakresie warunków lub ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego, wskazano, iż aby zminimalizować ryzyko związane z leczeniem produktem Kymriah, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by szpitale i powiązane z nimi ośrodki wydające produkt Kymriah posiadały szczególne kwalifikacje, zgodnie z ustalonym programem kontroli dystrybucji.

Produkt Kymriah będzie dostarczany wyłącznie do wykwalifikowanych szpitali i powiązanych z nimi ośrodków i tylko, jeśli fachowy personel medyczny uczestniczący w leczeniu pacjenta ukończył edukacyjny program szkoleniowy.

W odniesieniu do populacji z DLBCL podmiot odpowiedzialny został zobowiązany po wprowadzeniu produktu do obrotu do wykonania:

- nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. non-interventional post-authorisation safety study, PASS) w celu 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 (coroczne raporty o bezpieczeństwie stosowania i raporty okresowe co 5 lat) – ostateczny raport o wynikach badania: grudzień 2038 r.,
- badania skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation efficacy study, PAES) w celu dalszej oceny skuteczności produktu Kymriah u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL.

Wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć prospektywne badanie obserwacyjne z udziałem pacjentów z opornym/nawracającym DLBCL, na podstawie danych z rejestru, którego punkt końcowy dotyczący skuteczności będzie zgodny z badaniem C2201, z uwzględnieniem szczegółowych informacji o czasie cyklu wytwarzania (tj. czasie od ostatniego nawrotu lub potwierdzenia oporności choroby, czasie od decyzji do leczenia i czasie od leukaferozy do infuzji) – ostateczny raport o wynikach badania: czerwiec 2022 r.,

- badania skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation efficacy study, PAES) w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL. Wnioskodawca powinien przedłożyć:
  - wyniki 24- miesięcznej obserwacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję leku w badaniu C2201. Ponadto, wnioskodawca powinien przedłożyć końcowy raport, z uwzględnieniem 5-letniego okresu obserwacji – ostateczny raport: sierpień 2023 r.,
  - wyniki badania CCTL019H2301 – otwartego badania III fazy z produktem Kymriah w porównaniu z leczeniem standardowym u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym z komórek B – ostateczny raport: czerwiec 2023 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Kymriah była w 2019 r. dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Ocena Agencji dotyczyła zasadności finansowania Kymriah ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0) (zlecenie nr 312/2019 w BIP Agencji) oraz nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) (zlecenie nr 303/2019 w BIP Agencji).

W ramach oceny Kymriah w DLBCL w zleceniu MZ doprecyzowano, że terapią mają być objęci pacjenci u których zastosowano już:

- immunochemioterapię wg schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- radioterapię radykalną,
- terapię wg schematu R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) oraz
- autologiczną transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) z poprzedzającym kondycjonowaniem z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Opinia zarówno Rady Przejrzystości oraz AOTMiT były negatywne co do zasadności finansowania leku Kymriah w DLBCL (Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r., Opinia AOTMiT nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r.). Uzasadnienie powyższych decyzji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii w DLBCL**

Nr i data wydania	Opinia RP oraz opinia AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za niezasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7).</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel), w DLBCL byłaby udowodniona skuteczność interwencji. Brak jest jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. Koszt terapii jest skrajnie wysoki, a jego składowe są nieprzejrzyste. Wytyczne nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii.</p> <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>Ocena technologii w ramach dostępu ratunkowego nie obejmuje analizy efektywności kosztowej interwencji. Wątpliwości Rady budzi podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego. Zgodnie z ChPL, terapia powinna być prowadzona wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach.</p>
<p><b>Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) <b>opiniuje negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie</p>



Nr i data wydania	Opinia RP oraz opinia AOTMiT
<p><b>Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia dodatkowych badań. Między innymi wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i DLBCL. Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL oraz DLBCL, gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023.</p> <p>Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznym II fazy o akronimie JULIET. Takie badania mają niską wiarygodność, gdyż nie posiadają grupy kontrolnej z losowym doбором, który to rodzaj badań (randomizowane badanie kontrolowane) wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie efektywności klinicznej (tym samym brak jest możliwości oszacowania dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową). Dodatkowo poziom niepewności zwiększa mała liczebność próby, gdyż wzięło w niej udział zaledwie 165 osób, z których 111 otrzymało infuzję tisagenlecleucelu i to ta populacja została poddana analizie efektywności. Kolejnym ograniczeniem jest krótki okres obserwacji, dane średniookresowe dostępne są w formie abstraktów konferencyjnych. Mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych w ramach publikacji pełnotekstowej Schuster 2019 wynosiła 14 miesięcy.</p> <p>Ponadto, należy wskazać, że stosunkowo niewieka liczba pacjentów w badaniu JULIET odpowiadała charakterystyce klinicznej wnioskowanej populacji (stan po II liniach immunochemioterapii oraz transplantacji auto-HSCT). (...)</p> <p>W przypadku 24-miesięcznego okresu obserwacji (wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Bachanova 2019), mediana przeżycia całkowitego (OS) dla ocenianej populacji wyniosła 10,3 mies. Natomiast w przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą nie osiągnięto mediany OS, uniemożliwia to oszacowanie dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową.</p> <p>Ponadto, brak jest publikacji pełnotekstowych raportujących wyniki oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji poddanych leczeniu z zastosowaniem produktu Kymriah. Odnalezione abstrakty wskazują na stopniową poprawę jakości życia pacjentów, przy czym należy podkreślić, że uzyskane wyniki dotyczą w większości pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (111 osób), przy czym 89% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 89% pacjentów.</p> <p>Zdarzeniami specjalnego zainteresowania 3. i 4. stopnia, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (22% pacjentów), cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia (32%), infekcje (20%) i gorączka neutropeniczna (15%). Dodatkowo wskazano, iż w badaniu JULIET 24% pacjentów, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin, zostało poddanych hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, a 30% pacjentów wymagało podawania dożylnych immunoglobulin po infuzji tisagenlecleucelu. Przytoczone dane pochodzą z jedynej dostępnej publikacji pełnotekstowej Schuster 2019 gdzie mediana czasu od podania leku do punktu odcięcia danych wynosiła 14 miesięcy, nie jest więc w pełni poznane bezpieczeństwo w dłuższym okresie obserwacji. Znajduje to potwierdzenie w obowiązku jaki nałożyła EMA na podmiocie odpowiedzialnym, który to celem dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania produktu, został zobowiązany do przeprowadzenia i przedłożenia wyników badań w oparciu o dane z rejestru.</p> <p>W ramach przedstawionego zlecenia nie określono, jakie procedury związane z procesem produkcji i podania produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że na rzeczywiste koszty terapii składają się również m.in. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych. (...)</p> <p>Analiza wpływu na budżet jest obciążona znacznymi ograniczeniami ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych. (...)</p>

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia), auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant), ChPL – charakterystyka Produktu Leczniczego, DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
------------------------------	--

<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: AIAT/ALT - aminotransferaza alaninowa, aPTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, AspAT/AST - aminotransferaza asparaginianowa, CRP – białko C-reaktywne, CT – tomografia komputerowa (ang. computed tomography), DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma), ECOG - skala oceny sprawności pacjenta, ECHO – echokardiografia, EKG – elektrokardiografia, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), HBV - zapalenie wątroby typu B, HCV – zapalenie wątroby typu C, HIV - ludzki wirus niedoboru odporności, INR - znormalizowany czas protrombinowy, LDH - dehydrogenaza mleczanowa, CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome), CAR-T – limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. chimeric antigen receptor T-cell), PT – czas protrombinowy, MUGA - wielobramkowa angiografia radioizotopowa, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NMR - Magnetyczny Rezonans Jądrowy, OW – oddział wojewódzki, PET-CT - pozytonowa tomografia emisyjna,

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Kymriah definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego [REDACTED]



### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

Lek Kymriah ma być objęty refundacją w ramach nowego programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Kymriah będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

### **Grupa limitowa**

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Kymriah w ocenianym wskazaniu do nowej grupy limitowej. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Obecnie produkt leczniczy Kymriah nie jest refundowany w Polsce. Ponadto w Polsce obecnie nie jest objęty refundacją żaden produkt leczniczy, który ma podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do wnioskowanej terapii.

### **Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka**

Zaproponowana cena zbytu netto leku Kymriah wynosi [redacted]. Proponowana urzędowa cena zbytu wynosi [redacted].

Ponadto warto wskazać, że w zleceniach MZ dotyczących oceny zasadności refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej leku Kymriah w DLBCL (znak pisma PLD.46434.6535.2019.2.AB, raport Agencji OT.422.114.2019) oraz w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek B (znak pisma PLD.46434.7203.2019.AK, raport Agencji OT.422.118.2019) koszt netto ocenianej terapii był [redacted].

## **3.2. Problem zdrowotny**

### **Definicja**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego

oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Istnieje również związek między zakażeniami wirusowymi, a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina.

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang. International Prognostic Index). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

**Tabela 6. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor**

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby (tj. gorączki >38°C trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.

**Tabela 7. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny\* (IPI – International Prognostic Index)**

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

\* IPI dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

Skróty: LDH - dehydrogenaza mleczanowa

### Klasyfikacja

Chłoniak rozlany z dużych komórek B to odmiana chłoniaka nieziarniczego. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) z 2016 r. chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms). W powyższej klasyfikacji wyróżniono następujące typy DLBCL:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, ang. diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified):
  - typ z komórek ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. germinal center B-cell type),
  - typ z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. activated B-cell type);
- pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego (primary DLBCL, CNS, ang. primary DLBCL of the central nervous system);
- chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, EBV+ (EBV+ DLBCL, NOS, ang. Epstein Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified);
- chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem (ang. DLBCL associated with chronic inflammation);

- chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, HHV8+ (HHV8+ DLBCL, NOS, ang. human herpesvirus 8 positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified).

Wnioskowany program lekowy ma obejmować jednostki chorobowe przypisane do kodów ICD-10 C83 i C85. Zgodnie z Rewizją Dziesiątą Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych z 2008 r. kody C83 i C85 obejmują:

#### C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany

- C83.0 Z małych komórek (rozlany)
- C83.1 Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)
- C83.2 Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)
- C83.3 Z dużych komórek (rozlany)
- C83.4 Immunoblastyczny (rozlany)
- C83.5 Limfoblastyczny (rozlany)
- C83.6 Niezróżnicowany (rozlany)
- C83.7 Guz Burkitta
- C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
- C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

#### C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego

- C85.0 Mięsak limfatyczny
- C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony
- C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego
- C85.9 Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

### Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation).

Według danych KRN w 2018 r. na chłoniaki nieziarniczne rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1541 osób (surowy współczynnik zachorowalności wynosi 4,27/100 tys. u mężczyzn i 3,77/100 tys. u kobiet), natomiast rozpoznanie inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (ICD-10: C85) postawiono 881 osobom (surowy współczynnik zachorowalności wynosi 2,43/100 tys. u mężczyzn i 2,16/100 tys. u kobiet).

### Rokowanie

Większość pacjentów po zastosowaniu chemioterapii opartej na rytuksymabie (6-8 cykli R-CHOP) uzyskuje całkowitą i trwałą remisję, zostaje wyleczona, jednakże u ok. 10-15% raportuje się pierwotną oporność na leczenie a u kolejnych 20-30% nawrót choroby. Chemioterapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u ok. 40% chorych z nawrotem DLBCL, jednak u jedynie u ok. 10% pacjentów prowadzi do wyleczenia. Nawrót choroby po przeszczepieniu raportuje się u około 50% pacjentów. Nawrót choroby po zastosowaniu terapii ratunkowej w II linii leczenia występuje u ok 90% chorych, a do 3. i kolejnych linii leczenia kwalifikuje się ok. 80% chorych po drugim nawrocie choroby.

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

i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2018 roku z powodu chłoniaków nieziarniczych rozlanych (ICD-10: C83) w 2018 roku zmarło łącznie 575 osób (295 mężczyzn i 280 kobiet, wsp. surowy 1,59 u mężczyzn i 1,41 u kobiet), natomiast z powodu inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych (ICD-10: C85) zmarło 921 osób (493 mężczyzn i 428 kobiet, wsp. surowy 2,65/100 tys. u mężczyzn i 2,16/100 tys. u kobiet).

Źródło: OT.422.114.2019, KRN 2018, Raut 2015, PTOK 2020, ICD-10

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego do terapii produktem leczniczym Kymriah

Wg danych NFZ w 2019 roku świadczenia medyczne zrefundowano ponad 20 tys. pacjentów z rozpoznaniem C83 (chłoniaki nieziarnicze rozlane) lub C85 (inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych). Wśród tych pacjentów 1998 (10%) było leczonych rytuksymabem (przeciwciało anti-CD20) w ramach PL B.12 lub rytuksymabem w skojarzeniu antracyklinami (doksorubicyną lub epirubicyną) w ramach katalogu chemioterapii. W 2019 r. przeszczepienie auto-HSCT wykonano u 246 pacjentów (1,2%) z kodem C83 lub C85. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 8. Liczba chorych z kodem C83 lub C85 leczonych RTX lub auto-HSCT wg danych NFZ**

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące) w poszczególnych latach:	2015	2016	2017	2018	2019
<b>C83 lub C85, w tym pacjenci:</b>	17 758	18 342	18 975	19 633	20 721
<b>leczeni RTX w ramach PL B.12</b>	1528	1449	1413	1293	1139
<b>leczeni RTX + DOX lub RTX + EPI, w ramach katalogu chemioterapii</b>	647	677	656	731	859
<b>u których wykonano auto-SCT</b>	184	186	201	228	246

Skróty: RTX – rytuksymab, DOX – doksorubicyna, EPI – epirubicyna hydrochloride, auto-SCT - przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, allo-SCT - przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, PL – program lekowy

Ponadto z bazy danych NFZ uzyskano informacje na temat liczby pacjentów stosujących piksantron, refundowany w ramach programu lekowego B.93 u chorych z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z limfocytów B w 3 lub 4 linii leczenia oraz pacjentów, u których wykonano allo-HSCT. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Liczba chorych z kodem C83 lub C85 leczonych piksantronem lub allo-HSCT wg danych NFZ**

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10 (główne lub współistniejące) w poszczególnych latach:	2015	2016	2017	2018	2019
<b>C83 lub C85, w tym pacjenci:</b>	17 758	18 342	18 975	19 633	20 721
<b>leczeni PIX w ramach PL B.93</b>	0	0	0	44	67
<b>u których wykonano allo-SCT</b>	11	17	24	28	28

Skróty: PIX – piksantron, allo-SCT - przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, PL – program lekowy

Na podstawie zebranych danych nie można oszacować dokładnej liczebności populacji docelowej.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 31.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie miejsca w wytycznych ocenianej terapii oraz wskazanie komparatorów. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/>);
- amerykańskie:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- brytyjskie:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);

Korzystano również z wyszukiwarki google. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 najnowsze dokumenty: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r., wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology z 2015 r. łącznie z aktualizacją z 2020 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<b>PTOK 2020</b>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B.</b>  <u>Zalecenia dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);</li> <li>• pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB);</li> <li>• w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);</li> <li>• nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);</li> <li>• niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</li> </ul> <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>polatuzumabu vedotin</u> (przeciwciało anty-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. (...)</p> <p>Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być <u>piksantron</u> — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. (...)</p> <p>Chociaż odsetki odpowiedzi na leczenie ratunkowe są obecnie niższe niż uzyskiwane przed stosowaniem immunochemioterapii, rokowanie po auto-HSCT wydaje się podobne u chorych z zachowaną chemiowrażliwością, dlatego rekomendacje dotyczące zastosowania auto-HSCT w tych przypadkach pozostają niezmiennione. (...)</p> <p>Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe. Tylko nieliczni pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>transplantation). Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej PR, nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u>:</p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u>:</p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2020 (amerykańskie)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B:</b></p> <p><b>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</b></p> <p>W wytycznych wskazano, że po osiągnięciu częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na rytuksymabie w pierwszej linii należy zastosować leczenie jak w chłoniaku opornym lub nawrotowym.</p> <p><u>W przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii kwalifikujących się do transplantacji należy zastosować terapię II i kolejnych linii leczenia, a następnie w zależności od odpowiedzi przeprowadzić:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem autologicznych komórek macierzystych (kategoria 1) ± radioterapia zajętego miejsca lub</li> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wybranych przypadkach ± radioterapia zajętego miejsca lub</li> <li>• <b>terapię anty-CD19 komórkami CAR-T,</b></li> </ul> <p>a w przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy zastosować terapię zalecaną w przypadku co najmniej drugiego nawrotu.</p> <p><u>W przypadku pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii niekwalifikujących się do transplantacji należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• terapię II i kolejnych linii lub</li> <li>• paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub</li> <li>• najlepsze leczenie wspomagające.</li> </ul> <p><u>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem (częściowa odpowiedź, nawrót choroby lub progresja choroby) należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>terapię anty-CD19 komórkami CAR-T</b> (jeśli nie była stosowana wcześniej) lub</li> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• alternatywną terapię II lub kolejnych linii lub</li> <li>• paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub</li> <li>• najlepsze leczenie wspomagające.</li> </ul> <p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów kwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) ± rytuksymab</li> <li>• DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab</li> <li>• MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab</li> </ul> <p><u>Terapia zalecana w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GemOX ± rytuksymab</li> <li>• Polatuzumab wedotin ± bendamustyna ± rytuksymab (po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach);</li> </ul> <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – (doustnie lub dożylnie);</li> <li>• CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab;</li> <li>• GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• Gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab (kategoria 3)</li> <li>• Rytuksymab</li> <li>• Tafasitamab + lenalidomid;</li> </ul> <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuksymab wedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+;</li> <li>• Bendamustyna ± rytuksymab (kategoria 2B)</li> <li>• Ibrutinib (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell)</li> <li>• Lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell)</li> </ul> <p>Terapia zalecana w trzeciej i kolejnych liniach leczenia (wliczając pacjentów z progresywną chorobą po przeszczepieniu lub po terapii CAR-T)</p> <p>Selinuxor (tyko po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego) – zarejestrowany przez FDA.</p> <p>Wytyczne NCCN zalecają terapię zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T (akcykaptagen cytoleucel i tisagenlecleucel) u pacjentów osiągających PR po terapii drugiego rzutu (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby pomimo leczenia drugiego rzutu.</p> <p>Bendamustynę należy stosować ostrożnie (chyba że bezpośrednio przed terapią limfocytami T CAR) u pacjentów, którzy mają otrzymać terapię CAR-T, ponieważ może to wpłynąć na powodzenie pobrania limfocytów u pacjenta.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1      <i>wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję</i></p> <p>2A     <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p>2B     <i>konsensus NCCN że interwencja jest właściwa w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p>3      <i>niskiej jakości dowody, silny spór NCCN co do skuteczności interwencji</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ESMO 2015/2020	<p><b>Zalecenia z 2015 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów w wieku &lt;65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT, ang. autologous stem-cell transplantation) (II,A);</li> <li>• Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki (I,A);</li> <li>• R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP (I,A);</li> <li>• Wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal center B-cell like - GCB), ale wymaga to potwierdzenia (IV,C);</li> <li>• BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem w wysokich dawkach (II, B);</li> <li>• Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, ang. involved-field radiotherapy) lub tzw. iceberg radiation, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną (IV, C);</li> <li>• Leczenie podtrzymujące (ang. maintenance) rytuksymabem nie jest zalecane (I, E);</li> <li>• Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT (III, B);</li> <li>• Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia terapią z wysokimi dawkami, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B);</li> <li>• Piksanton wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych (II,C). Jednakże ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków.</li> </ul> <p><b>Dostosowane zalecenia w związku z pandemią SARS-COV-2 (ESMO 2020).</b></p> <p>Terapia CAR-T jest zalecana w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL w przypadku pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie i/lub oczekiwana korzyść kwalifikuje interwencję jako priorytet (np. znacząca poprawa przeżycia całkowitego i/lub znacząca poprawa jakości życia).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u> – brak informacji</p>

Skróty: allo-HSCT – allogeniczna transplantacja komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), BEAM – schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny i melfalanu, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CEOP – schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, winkrystyny, prednizonu, CEPP – schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, prednizonu, prokarbazyn, DA-EPOCH – schemat leczenia z zastosowaniem etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), ESMO - European Society for Medical Oncology, GDP – schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny, GemOX – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiifirny i oksaliplatyny, IFRT – radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy), GCB – (ang. germinal centre B-cell) chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, R-CHOP – schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu, R-DHAP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny, R-ICE – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozytu, R-GDP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu,

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia CAR-T rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN oraz europejskie ESMO (zalecenia dostosowane w związku z pandemią SARS-COV-2). O terapii CAR-T nie wspomina się w polskich wytycznych PTOK z 2020 r.

Polskie wytyczne PTOK 2020 u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL rekomendują leczenie ratunkowe w postaci kolejnej chemioterapii, a następnie auto-HSCT w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi. Wytyczne wskazują, że u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT można zastosować leczenie polatuzumabem vedotin (zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) lub po nieskuteczności co najmniej dwóch linii leczenia – piksantron. Zgodnie z wytycznymi niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii zalecany jest również udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 zalecają zastosowanie terapii zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T u pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie po terapii drugiego rzutu oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby pomimo leczenia drugiego rzutu. W tej linii leczenia rekomendowane są również: chemioterapia spośród zalecanych w II i kolejnych liniach leczenia (poszczególne schematy przedstawiono w tabeli powyżej), udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca czy najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W wybranych przypadkach zalecany jest również zabieg allo-HSCT.

Wytyczne ESMO 2015 w co najmniej II linii leczenia DLBCL zalecają zastosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie, a w przypadku uzyskania odpowiedzi przeprowadzenie auto-HSCT. Rekomendowana jest również radioterapia oraz allo-HSCT u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. Wytyczne wymieniają również pitoksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. W zaleceniach ESMO z 2020 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T u pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie lub gdy oczekiwana korzyść z zastosowania interwencji kwalifikuje ją jako priorytet.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką, jednak z uwagi na konflikt interesów nie została ona przytoczona w niniejszym dokumencie.



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- rytuksymab w skojarzeniu ze schematem CHOP w ramach programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83)” w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka, w stanie sprawności wg WHO 0-2, z wyrównaną niewydolnością krążenia, niewydolność wieńcowa i dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (jeżeli występują);
- piksantron w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)” w leczeniu dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nieziarniczym z limfocytów B, w stanie sprawności wg WHO 0-2 oraz LVEF  $\geq$  45% i bez niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego, po niepowodzeniu 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii;
- w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C83 oraz C85 refundowane są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid\*\*, idarubicyna (C85), ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab\*, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny (C83.8 inne postaci rozlanych chłoniaków nieziarniczych, 83,9 – rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony: w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii), pleryksafor, mitoksantron.

\* brak dokładnie kodu C85 i C83, ale refundacja dotyczy wszystkich podkodów tj. C83.0 – C83.9 oraz C85.0 – C85.9

\*\* brak dokładnie kodu C83, ale refundacja dotyczy wszystkich podkodów C83.0 – C83.9

Ponadto zgodnie z załącznikiem nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2016 poz. 694) objęty finansowaniem jest również autologiczny przeszczep komórek macierzystych, allogeniczny przeszczep komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie wymieniane przez wytyczne jako stosowane w DLBCL.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Kymriah (tisagenlecleucel) w populacji chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego wskazał chemioterapię ratunkową (z wyłączeniem piksantronu). Zaznaczył również, że brak jest obecnie w pełni adekwatnego komparatora dla terapii lekiem (Kymriah) tj. technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Wnioskodawca wskazał, że *piksantron który finansowany jest w ramach PL B.93. Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85), choć [redacted], stanowi nieadekwatny komparator ze względu na następujące kwestie:*

- a) *leczenie piksantronem obejmuje w Polsce niewielką grupę chorych (odpowiednio 44 i 68 pacjentów w latach 2018 i 2019 – na podstawie danych NFZ) – kwestię piksantronu jako nieadekwatnego komparatora dla tisagenlecleucelu poruszono również w dokumencie NICE 2019: nie stanowi częstej praktyki klinicznej;*

b) [redacted]

- c) istotna heterogeniczność w zakresie populacji (głównie w obrębie czynników prognostycznych) włączonych do badań piksantronu PIX301 i Eyre 2016 względem badania JULIET (dla tisagenlecleucelu) – *jeden z kluczowych aspektów wpływających na rezygnację z porównania obu technologii medycznych, ponieważ porównanie w oparciu o wysoce heterogeniczne badania prowadzi do ograniczonych i miało wiarygodnych wniosków oraz obarczone jest wysokim ryzykiem błędnego wnioskowania.*

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia ratunkowa (z wyłączeniem piksantronu), w tym R-ICE, R-DHAP, R-IVAC, R-CHOP, R-ESHAP, R-Gem-Ox, R-hyperCVAD, R-GDP, R-IVE, ESHAP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia stosowana w Polsce w analizowanym wskazaniu zgodnie z wytycznymi NCCN 2020, ESMO 2015, SIOG 2015, PTOK 2020, poparta opinią ekspertów klinicznych;</li> <li>[redacted]</li> <li>[redacted]</li> <li>[redacted]</li> <li>[redacted]</li> </ul> <p><i>Równocześnie zgodnie z wynikami analizy klinicznej, (...) (w szczególności głównego badania CORAL) brak istotnych statystycznie różnic w zakresie głównego punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS) – pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi 3 i kolejnych linii leczenia, stąd w ramach analizy CUA zdecydowano się w zakresie kosztów komparatora na uwzględnienie wskazanych powyżej (R)-IVE oraz (R)-Gem-Ox (jako adekwatnych przedstawicieli tzw. „salvage therapy”).</i></p>	<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru chemioterapii ratunkowej jako komparatora dla leku Kymriah.</p> <p>Jednakże zdaniem Agencji piksantron powinien stanowić komparator dla leku Kymriah na równi ze schematami wielolekowymi stosowanymi w ramach chemioterapii ratunkowej, z uwagi na fakt iż jest terapią refundowaną, stosowaną w analizowanym wskazaniu oraz rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej.</p>

Skróty: R-ICE – rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, karboplatyna/cisplatyna, R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna, R-IVAC – rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, mesna, cytarabina, R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, R-ESHAP – rytuksymab, etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna, R-Gem-Ox – rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna, R-hyperCVAD – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, R-GDP – rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna, R-IVE – rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna, ESHAP – etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii zaawansowanej Kymriah (tisagenlecleucel, TIS) w postaci dożyłnej infuzji, wskazanej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia</li> </ul>	Kryteria proponowanego programu lekowego
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kymriah (tisagenlecleucel) w postaci dożyłnej infuzji (autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia ratunkowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia</li> </ul>	Wnioskodawca jako komparator przyjął terapię ratunkową czyli obecnie stosowane w praktyce klinicznej schematy chemioterapii w połączeniu z rytuksymabem. Nie uwzględnił natomiast piksantronu, który jak wynika z wytycznych klinicznych i danych NFZ jest również rekomendowany i stosowany w analizowanym wskazaniu.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);</li> <li>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival);</li> <li>Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival);</li> <li>Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne TIS, immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku</li> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>(ORR, ang. overall response rate), całkowita remisja (odpowiedź) (CR, ang. complete remission), niepotwierdzona remisja (odpowiedź) całkowita (CRu, ang. unconfirmed complete remission), odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response), choroba stabilna (SD, ang. stable disease), nawrót choroby (RD, ang. relapsed disease), progresja choroby (PD, ang. progressive disease);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. time to response);</li> <li>• Czas trwania remisji (DoR, ang. duration of remission);</li> <li>• Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy Short-Form 36 (SF-36) oraz Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym).</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania /z leczenia</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne;</li> <li>• Randomizowane badania kliniczne;</li> <li>• Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji;</li> <li>• Badania jednoramienne; serie przypadków</li> <li>• Badania / analizy retrospektywne (w przypadku braku innych doniesień naukowych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy przypadków,</li> <li>• Badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi;</li> <li>• Badania przedkliniczne</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane;</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne;</li> <li>• Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki cząstkowe), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe</li> </ul>	Brak uwag.

Skróty: TIS – tisagenlecleucel, DLBCL - nawracający lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, OS – przeżycie całkowite, EFS - przeżycie wolne od zdarzeń, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, ORR - odpowiedź na leczenie ogółem, CR - całkowita remisja (odpowiedź), CRu - niepotwierdzona remisja (odpowiedź) całkowita, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, RD – nawrót choroby, PD - progresja choroby, TTR - czas do wystąpienia odpowiedzi, DoR - czas trwania remisji, QoL – jakość życia, FACT-Lym - Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, AEs – zdarzenia niepożądane, AESI - zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi,

Wnioskodawca wskazał, że w przypadku ograniczonej ilości dowodów naukowych do analizy włączane będą również badania dotyczące szerszej populacji niż wskazana w kryteriach włączenia.

W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną wnioskowanej interwencji z komparatorem, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie dla technologii alternatywnej (terapii ratunkowej) w analizowanym wskazaniu celem identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej lub badań pozwalających jakościowo zestawić wyniki (*naive comparison*) dla interwencji i komparatora. Kryteria włączenia w przypadku przeglądu systematycznego dla komparatora były analogiczne jak dla interwencji w zakresie: populacji docelowej, wyników zdrowotnych, innych kryteriów oraz typu

badań z wyjątkiem analiz retrospektywnych i badań typu „real-world data”, których nie uwzględniono. Poszukiwano badań z dowolnym komparatorem albo bez grupy kontrolnej.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca postanowił uwzględnić również:

- analizę efektywności praktycznej – badania typu *real-life experience* (m.in. dane z rejestrów, dane postmarketingowe);
- poszerzoną analizę bezpieczeństwa (profil bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego, informacje ze stron URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO UMC oraz opublikowane badania wykluczone z analizy głównej (nie spełniające predefiniowanych kryteriów włączenia), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (w przypadku badań wtórnych wyszukiwanie w bazie Cochrane Library zostało zawężone do przeglądów systematycznych Cochrane oraz innych przeglądów – „other reviews”), piśmiennictwa doniesień naukowych oraz w przypadku wyszukiwania badań pierwotnych nieopublikowanych - rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 4 marca 2020 r. (dla rejestrów klinicznych – 6 kwietnia 2020 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu (TIS) z adekwatnym komparatorem, tj. terapią ratunkową, w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Nie zidentyfikowano również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniający kryteria włączenia do analizy (PICOS) i zawierających najnowsze wyniki badań.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również opublikowane dowody dla dwóch jednoramiennych badań oceniających skuteczność wnioskowanej terapii w analizowanej populacji pacjentów:

- badanie JULIET, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, (publikacja Schuster 2018, poster konf. Schuster 2018a oraz abstrakty konferencyjne: Schuster 2019a, Schuster 2019b, Andreadis 2019);
- badanie A2101J, badanie obserwacyjne fazy IIa typu case-series (opis serii przypadków, publikacja Schuster 2017).

W ramach przeglądu systematycznego dla komparatora (terapii ratunkowej) wnioskodawca odnalazł opracowania oceniające efektywność stosowania potencjalnych interwencji alternatywnych w analizowanej populacji pacjentów:

- badanie CORAL, oceniające skuteczność chemioterapii ratunkowej wśród chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyniki pochodzące z dwóch publikacji dotyczących wydłużonych faz tej randomizowanej próby klinicznej, tj. Van den Neste 2017 (CORAL extension study 1, do której włączano pacjentów, u których odnotowano nawrót po zabiegu ASCT) i Van den Neste 2016 (CORAL extension study 2, do której włączano pacjentów, którzy nie przeszli planowanego przeszczepu ASCT z powodu zdarzeń



prowadzących do wycofania między cyklem 1 a zaplanowanym ASCT i którzy byli kandydatami do schematu trzeciej linii leczenia). Jako terapia ratunkowa stosowane były schematy dostosowywane do zaleceń obowiązujących w każdym z krajów i ośrodków biorących udział w badaniu (m.in. ICE, DHAP, zawierające gemcytabinę, CHOP) z lub bez rytuksymabu;

- badanie SCHOLAR-1 (Crump 2017), czyli międzynarodowe, retrospektywne opracowanie bazujące na połączonych danych z 4 źródeł: 2 badań obserwacyjnych, tj. MDACC (MD Anderson Cancer Center), IA/MC (Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence) oraz dwóch badań III fazy z randomizacją, tj. Canadian Cancer Trials Group study LY.12 i LYSARC (Lymphoma Academic Research Organization) – CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma).

Do analizy wnioskodawca nie zdecydował się włączyć opracowania SCHOLAR-1 z powodu dużych różnic w zakresie charakterystyki populacji włączonych do badań (w szczególności z powodu szerokiego zakresu statusu sprawności wg ECOG (0-4) dla pacjentów włączanych do SCHOLAR-1).

Dodatkowo w analizie wnioskodawca uwzględnił wyniki skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa dla wnioskowanej interwencji przedstawione w publikacjach i abstraktach konferencyjnych: Riedell 2019, Riedell 2020, Pennisi 2020, Pasquini 2019, Jaglowski 2019 oraz Chong 2019.

Ponieważ wnioskodawca nie zdecydował się na uwzględnienie piksantronu jako komparatora dla wnioskowanej interwencji (powody wraz z komentarzem opisano w rozdz. 3.6 niniejszej AWA), analitycy Agencji, w ramach komentarza do analizy klinicznej, przedstawili wyniki skuteczności tego leku opierając się na badaniach:

- PIX301 (Pettengell 2012), Eyre 2016 i Sancho 2020, czyli badań oceniających efektywność leczenia piksantronem w analizowanym wskazaniu. PIX301 to randomizowana międzynarodowa, wieloośrodkowa, próba kliniczna fazy III typu open-label, natomiast Eyre 2016 i Sancho 2020 to retrospektywne wieloośrodkowe badania obserwacyjne.

W ramach przeglądu weryfikacyjnego analitycy Agencji zidentyfikowali i włączyli do analizy klinicznej opracowania opublikowane już po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę:

- abstrakt konferencyjny Jaeger 2020, zawierający niepełne wyniki skuteczności TIS z badania JULIET w dłuższym okresie obserwacyjnym (40,3 mies.);
- publikację Sesques 2020, retrospektywne badanie skuteczności praktycznej terapii CAR-T wśród dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania JULIET i badania A2101J dotyczących stosowania terapii tisagenlecleucelem oraz wydłużonych faz badania CORAL dotyczących stosowania chemioterapii ratunkowej, wśród pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).

Szersza charakterystyka badań pierwotnych włączonych do głównej analizy znajduje w AKL wnioskodawcy w rozdziale 12.5.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Tisagenlecleucel</b>			
<b>JULIET</b> (Schuster 2018, Schuster 2018a, Schuster 2019a, Schuster 2019b) NCT02445248 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	<u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (27 ośrodków w 10 krajach), jednoramienne badanie kliniczne fazy II, typu open-label. <u>Interwencja:</u> Tisagenlecleucel - mediana dawki w postaci pojedynczego wlewu dożylnego wynosiła $3,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych z obecnością receptora CAR (zakres: $0,1 - 6,0 \times 10^8$ ).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math>;</li> <li>• Pacjenci z histologicznie potwierdzoną nawrotową/oporną postacią DLBCL;</li> <li>• <math>\geq 2</math> wcześniejsze linie leczenia (w tym z udziałem rytuksymabu i antracyklin);</li> <li>• Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu autologicznego komórek macierzystych (ASCT) lub po niepowodzeniu takiego przeszczepu;</li> <li>• Choroba mierzalna definiowana jako zmiany w obrębie węzłów chłonnych większe niż 20 mm na osi długiej,</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą obejmującą CR i PR na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano;</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Tisagenlecleucel</b>			
	<p>92% pacjentów otrzymało terapię pomostową, w tym z rytuksymabem (54%), gemcytabiną (40%), etopozydem (26%), deksametazonem (25%), cisplatyną (19%) i cytarabiną (19%), jak również ibrutybinem (9%) i lenalidomidem (7%).</p> <p>103 ze 111 (93%) pacjentów otrzymało chemioterapię limfodeplecyjną przed właściwą terapią tisagenlecleucelem. 81 pacjentów (73%) otrzymało wówczas schemat oparty o fludarabinę i cyklofosfamid, a 22 (20%) leczenie bendamustyną</p> <p><b>Analiza danych:</b> Full analysis set (FAS) – wszyscy chorzy włączeni do leczenia, którzy otrzymali infuzję TIS. Efficacy analysis set (EAS) - wszyscy chorzy z kohorty głównej („Main cohort”), dla których minimalny czas obserwacji przez zebraniem danych wynosił 3 miesiące. Safety analysis set (SAS) - wszyscy chorych włączeni do leczenia, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Mediana czasu od infuzji do odcięcia danych (8. grudnia 2017 r.) wyniosła 13,9 miesiący (Borchmann 2018_abstrakt), 14 miesięcy Schuster 2018) (max. 23 miesiące wg Borchmann 2018 ppt [redacted] określone jako analiza dla 12-miesięcznego okresu follow-up</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 167 (115 otrzymało lek)</p>	<p>niezależnie od długości krótkiej osi; lub zmiany pozawęzłowe zmiany (poza węzłem chłonny lub masą węzłową, ale włączając wątrobę i śledzionę) <math>\geq 10</math> mm w osi długiej i krótkiej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLBCL transformowany z chłoniaka grudkowego;</li> <li>• Chłoniak z komórek B wysokiego stopnia z rearanżacją genu MYC i BCL, BCL6 („double- lub triple hit”);</li> <li>• Oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> tyg.;</li> <li>• Status sprawności ECOG 0 lub 1;</li> <li>• Kreatynina w osoczu krwi <math>\leq 1,5</math> x górnej granicy normy lub eGFR <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• ALT <math>\leq 5</math> x górnej granicy normy dla wieku;</li> <li>• Bilirubina <math>\leq 2,0</math> mg/dl (lub w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta-Meulengracha <math>\leq 3,0</math> x górna granica normy);</li> <li>• Minimalna objętość zapasowa płuc zdefiniowana jako <math>\leq 1</math> stopnia duszności i utlenianie na poziomie <math>&gt; 91\%</math>;</li> <li>• Stabilność hemodynamiczna i frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\geq 45\%</math> potwierdzona przez echokardiogram lub MUGA (Multigated Radionuclide Angiography);</li> <li>• Adekwatne parametry krwi w szpiku kostnym bez transfuzji: neutrofile <math>&gt; 1000/\text{mm}^3</math>, limfocyty <math>\geq 300/\text{mm}^3</math>, płytki krwi <math>\geq 50000/\text{mm}^3</math>, hemoglobina <math>&gt; 8,0</math> g/dl, całkowita liczba komórek CD3+ T <math>\geq 150/\text{mm}^3</math>;</li> <li>• Produkt aferezy niezmobilizowanych komórek przyjęty do produkcji;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni zakwalifikowani do udziału w badaniu powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w ciągu co najmniej 12 miesięcy po infuzji CTL-10.;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (główne):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni wcześniej terapią anti-CD19/anti-CD3 lub inną terapią anti-CD19;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią genową;</li> <li>• Pacjenci, którzy przebyli allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT);</li> <li>• Pacjenci z aktywnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy;</li> <li>• Pacjenci, którzy spełniają kryteria do przeszczepu auto-HSCT;</li> <li>• Terapie antyproliferacyjne i chemioterapia inna niż limfodeplecyjne w ciągu 2 tyg. poprzedzających infuzję;</li> <li>• Terapeutyczna dawka steroidów powinna zostać wstrzymana w ciągu <math>&gt;72</math> godzin przed infuzją tisagenlecleucelu (dopuszcza się jednak stosowanie fizjologicznych dawek zastępczych sterydów: <math>&lt; 6 - 12</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</li> <li>• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) definiowane jako czas od daty infuzji do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, progresja choroby lub rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej z wyjątkiem HSCT;</li> <li>• Odpowiedź całkowita (CR)</li> <li>• Odpowiedź częściowa (PR)</li> <li>• Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (DoR)</li> <li>• Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy Short-Form 36 (SF-36) oraz Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Tisagenlecleucel</b>			
		<p>mg/m<sup>2</sup>/dobę hydrokortyzonu lub jego odpowiedn ków);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie immunosupresantów należy przerwać na ≥2 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Podanie krótkodziałających leków przeciwbiałaczkowych lub przeciwcłoniakowych (inh bitory kinazy tyrozynowej, hydroksymocznik) powinno odbyć w ciągu &gt;72 tyg. przed leukaferazą u infuzją tisagenlecleucelu;</li> <li>• Inne leki o działaniu cytotoksycznym, włączając niskodawkowe lub podtrzymujące podawanie chemioterapii w czasie 2 tyg. przed leukaferazą i infuzją tisagenlecleucelu;</li> <li>• Stosowanie fludarabiny może być związane z przedłużoną limfopenią, w związku z tym należy rozważyć optymalny czas dla przeprowadzenia leukaferazy;</li> <li>• Użycie przeciwciał w tym anti-CD20 w czasie 4 tyg. poprzedzających infuzję lub 5 okresów półtrwania którykolwiek okres czasu jest dłuższy;</li> <li>• Profilaktyka przed zajęciem OUN powinna zostać przerwana w ciągu &gt;1 tyg. przed infuzją tisagenlecleucelu (np. metotrekstat podawany dooponowo);</li> <li>• Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed infuzją;</li> <li>• Aktywna replikacja lub wcześniejsza infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub aktywne zapalenie wątroby typu C;</li> <li>• Zakażenie wirusem HIV;</li> <li>• Niekontrolowane, ostre, zagrażające życiu zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze;</li> <li>• Niestabilna dławica piersiowa i/lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania;</li> <li>• Wcześniejsza lub współistniejąca choroba nowotworowa z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odpowiednio leczony rak podstawnomórkowy lub rak płaskonabłonkowy (wymagane jest odpowiednie gojenie się ran przed rozpoczęciem badania) ;</li> <li>○ In situ rak szyjki macicy lub piersi, odpowiednio leczone i bez objawów nawrotu w trakcie co najmniej 3 lat przed badaniem ;</li> <li>○ Pierwotny nowotwór, który został całkowicie usunięty i znajdujący się w całkowitej remisji przez ≥ 5 lat;</li> </ul> </li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące;</li> <li>• Niekontrolowana arytmia serca;</li> <li>• Stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych;</li> <li>• Chłoniak rozlany z komórek B bogaty w komórki T/histiocyty, pierwotny skórny chłoniak rozlany z komórek B, pierwotny chłoniak z komórek B w śródpiersiu, Epstein-Barr wirus-pozytywny DLBCL u</li> </ul>	



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Tisagenlecleucel</b>			
		starszych, transformacja Richtera, chłoniak Burkitta; <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywne neurologiczne zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne;</li> </ul>	
<b>A2101J (University of Pennsylvania Study) (Schuster 2017)</b> NCT02030834 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals, National Institutes of Health, Lymphoma Program at the Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania	<b>Typ badania:</b> jednoosódkowe, jednoramiennie, otwarte badanie obserwacyjne fazy IIa <b>Interwencja:</b> Tisagenlecleucel - mediana dawki w postaci pojedynczego wlewu dożylnego wynosiła $3,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych (zakres: $1,79 - 5,0 \times 10^8$ ). Mediana zmodyfikowanych komórek CTL019 w przeliczeniu na kilogram masy ciała wyniosła $5,79 \times 10^6$ (zakres $3,08 - 8,87 \times 10^6$ ). <b>Analiza danych:</b> Liczebność populacji, włączonej do próby klinicznej N=23 Pacjenci poddani leczeniu TIS N=14 <b>Okres obserwacji:</b> Mediana follow-up wyniosła 28,6 miesięcy (zakres: 3,5 – 37,9 miesięcy) <b>Liczba pacjentów</b> Grupa TIS - 23	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Pacjenci z chłoniakami CD19+ z komórek B (DLBCL, MCL – chłoniak z komórek płaszczka i FL – chłoniak grudkowy) bez możliwości skutecznego leczenia (takich jak autologiczny lub allogeniczny SCT), którzy leczeni dostępnymi metodami terapeutycznymi mają złe rokowanie (przeżycie od kilku miesięcy do <math>&lt;2</math> roku);</li> <li>Oczekiwana długość życia <math>&gt;12</math> tyg.;</li> <li>Poziom kreatyniny <math>&lt;1,6</math> mg/dl;</li> <li>ALT/AST <math>&lt;3x</math> górny limit normy;</li> <li>Bilirubina <math>&lt;2,0</math> mg/dl (lub <math>&lt;3,0</math> mg/dl w przypadku zespołu Gilberta);</li> <li>Nawrót po przeszczepie autologicznym kwalifikuje pacjentów pomimo wcześniej zastosowanych terapii;</li> <li>Pacjenci z nawrotem choroby po przeszczepie SCT allogenicznym (mieloablacyjnym lub niemieloablacyjnym) jeśli spełniają inne kryteria włączenia oraz:               <ul style="list-style-type: none"> <li>odrzucenie przeszczepu (brak dowodów na obecność komórek dawcy w analizie STR w 2 przypadkach oddzielonych co najmniej 1 miesiącem),</li> <li>brak aktywnej choroby GVHD i brak wymagań do immunosupresji,</li> <li><math>\geq 6</math> miesięcy od przeszczepu;</li> </ul> </li> <li>Choroba mierzalna wg kryteriów "Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma" (Cheson et al., <i>J. Clin. Onc.</i>, 1999). Pacjenci w fazie remisji całkowitej nie byli kwalifikowani do badania;</li> <li>Status sprawności ECOG 0 lub 1;</li> <li>Namnożenie komórek T zakończone powodzeniem;</li> <li>Poniższe kryteria dotyczą DLBCL (do badania włączano także pacjentów z MCL oraz FL, dla których wydzielono także odrębne kryteria, które na potrzeby niniejszej analizy zostały pominięte):</li> <li>Choroba resztkowa po pierwszej zastosowanej terapii i brak kwalifikacji do autoSCT;</li> <li>Nawrotowa lub oporna na leczenie postać choroby po wcześniejszym przeszczepie autoSCT;</li> <li><math>&gt;1</math> CR z nawrotem lub opornością i niekwalif. kujący się /nieodpowiedni do przeszczepu allogenicznego lub autologicznego;</li> <li>Pacjenci z chłoniakiem grudkowym lub CLL/SLL w historii choroby;</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia (główne):</b>	<b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą obejmującą CR i PR na podstawie kryteriów odpowiedzi z Lugano;</li> </ul> <b>Pozostałe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</li> <li>Odpowiedź całkowita (CR)</li> <li>Odpowiedź częściowa (PR)</li> <li>Czas trwania odpowiedzi (DoR)</li> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Tisagenlecleucel</b>			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Bezpieczeństwo tej terapii dla nienarodzonych dzieci nie jest znane. Kobiety biorące udział w badaniu z potencjałem reprodukcyjnym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z moczu wykonanego w ciągu 48 godzin przed infuzją;</li> <li>• Niekontrolowana aktywna infekcja;</li> <li>• Aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C;</li> <li>• Jednoczesna steroidoterapia systemowa (stosowanie wziewnych steroidów jest dopuszczalne);</li> <li>• Wszelkie niekontrolowane, aktywne zaburzenia medyczne, które uniemożliwiłyby uczestnictwo w badaniu;</li> <li>• Zakażenie HIV;</li> <li>• Pacjenci z aktywnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego przez nowotwór złośliwy. Pacjenci z wcześniejszą chorobą w obrębie OUN, którzy byli skutecznie leczeni, kwalifikowali się do badania, jeśli leczenie odbyło &gt;4 tygodni przed włączeniem;</li> <li>• Pacjenci z remisją całkowitą, u których status choroby został określony jako nieoceniaalny;</li> <li>• Pacjenci ze znanym wywiadem lub wcześniejszym rozpoznaniem zapalenia nerwu wzrokowego lub innej choroby immunologicznej lub zapalnej oddziałującej na ośrodkowy układ nerwowy.</li> </ul>	
<b>Terapia ratunkowa</b>			
<p><b>CORAL extension 1 i extension 2</b> (van den Neste 2017, van den Neste 2016) <b>NCT00137995</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty z F. Hoffmann-La Roche, LYSARC, Baxter i Chugai Laboratories</p>	<p><b>Typ badania:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III bez zaślepienia (typu <i>open-label</i>)</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p><u>Etap I:</u> Ramię A: R-ICE: rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>) podawano przed rozpoczęciem chemioterapii i w czasie pierwszego cyklu leczenia, dodatkowo rytuksymab podano w dniu 1. W schemacie R-ICE stosowano ponadto: etopozyd (100mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3), ifosfamid (5000 mg/m<sup>2</sup> w ciągłym 24-godzinnym wlewie w dniu 2 razem z mesna) i karboplatynę (AUC=5, maksymalnie 800 mg). Podawano 3 cykle R-ICE w 3-tygodniowych interwałach. Ramię B:</p>	<p>Do badania <b>CORAL extension study 1</b> włączano pacjentów: u których odnotowano nawrót po auto-SCT przed lub po randomizacji do ramion rytuksymab lub obserwacja.</p> <p>Do badania <b>CORAL extension study 2</b> włączano pacjentów: którzy nie przeszli planowanego przeszczepu auto-SCT z powodu zdarzeń prowadzących do wycofania między cyklem 1 a zaplanowanym auto-SCT i którzy byli kandydatami do schematu trzeciej linii leczenia.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z CD20-pozytywną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, potwierdzonego histologicznie;</li> <li>• Wiek 18-65 lat;</li> <li>• Pierwszy nawrót po CR, co najwyżej częściowa odpowiedź na leczenie po pierwszej linii bez osiągnięcia udokumentowanej lub potwierdzonej remisji całkowitej;</li> <li>• Kwalifikacja do przeszczepienia;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie chemioterapią z udziałem antracyklin z lub bez rytuksymabu;</li> <li>• Status wg ECOG ≤2;</li> </ul>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <p>Etap I, faza indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)</li> <li>• Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>• Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> </ul> <p>Etap II, faza leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w ciągu 2 lat po przeszczepieniu (zdefiniowane jako: zgony z jakiegokolwiek przyczyny, nawrót u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub niepotwierdzoną CR, progresja choroby w czasie po leczeniu oraz zmiana terapii);</li> <li>• Kwalifikacja do przeszczepienia</li> <li>• Toksyczność R-ICE i R-DHAP</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Tisagenlecleucel</b>			
	<p>R-DHAP: rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>) podawano przed rozpoczęciem chemioterapii i w czasie pierwszego cyklu leczenia, dodatkowo rytuksymab podano w dniu 1. W schemacie R-DHAP stosowano ponadto: cisplatynę (100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 w postaci 24-godzinnej wlewu), cytarabinę (2000 mg/m<sup>2</sup> w dniu 2 i powtórzenie 3-godzinnej wlewu po 12 godzinach) i deksametazon (40 mg/d w dniach 1-4).</p> <p>Podawano 3 cykle R-DHAP w 3-tygodniowych interwałach.</p> <p><b>Etap II:</b></p> <p>Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie po zastosowaniu 3 cykli R-ICE lub R-DHAP, otrzymali leczenie konsolidujące (BEAM) oraz przebyli przeszczepienie (auto-SCT) poddawani byli randomizacji, w oparciu o którą przydzieleni zostali do jednej w dwu grup: leczenie podtrzymujące z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> co 8 tyg. przez 1 rok), rozpoczęte w 28. dniu po przeszczepieniu (maksymalna liczba dawek to 6) lub obserwacja.</p> <p><b>Analiza danych:</b> dla populacji FAS (dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję ocenianego leku)</p> <p><b>Okres leczenia:</b> brak danych</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p><i>extension study 1:</i> mediana 32,8 miesiące</p> <p><i>extension study 2:</i> mediana 30,1 miesiące</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p><i>extension study 1 - 75</i></p> <p><i>extension study 2 - 203</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalny oczekiwany czas życia: 3 miesiące;</li> </ul> <p><b>Główne kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chłoniaki Burkitta, chłoniaki komórek płaszczka, chłoniaki z komórek B;</li> <li>CD20-negatywna postać DLBCL;</li> <li>Udokumentowana infekcja wirusem HIV i HBV;</li> <li>Zajęcie chłoniakiem OUN lub opon mózgowych;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia schematami zawierającymi antracykliny;</li> <li>Otrzymany wcześniej przeszczep;</li> <li>Jakiegokolwiek poważne współistniejące choroby w stadium aktywnym;</li> <li>Niewłaściwa praca nerek (poziom kreatyniny &gt;150 µmol/l), wątroby (poziom bilirubiny całkowitej &gt;30 mmol/l, stężenie transaminaz &gt;2,5 razy maksymalnych wartości w normie) jeśli te zaburzenia nie są związane z chłoniakiem;</li> <li>Niewystarczająca rezerwa szpikowa określona przez neutrofile &lt;1,5 Giga/l lub płytki krwi &lt;100 Giga/l, chyba że jest to związane z naciekiem szpiku kostnego;</li> <li>Jakiegokolwiek nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat z wyjątkiem nieczerniakowych guzów skóry lub raka szyjki macicy w stadium 0 (in situ);</li> <li>Podawanie w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu chemioterapii, któregośkolwiek leku z użytych w badaniu;</li> <li>Kobiety w ciąży;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do progresji choroby (TTP, ang. time to progression) lub nawrotu</li> <li>Przeżycie wolne od choroby u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (DFS, ang. disease-free survival)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Współczynnik przeżycia całkowitego 1-rocznego i 2-letniego</li> </ul>

Skróty: TIS – tisagenlecleucel, DLBCL - nawracający lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, OS – przeżycie całkowite, EFS - przeżycie wolne od zdarzeń, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, ORR - odpowiedź na leczenie ogółem, CR - całkowita remisja (odpowiedź), PR - odpowiedź częściowa, TTR - czas do wystąpienia odpowiedzi, DoR - czas trwania remisji, QoL – jakość życia, FACT-Lym - Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych, R-ICE – schemat rytuksymab/etopozyd/ifosfamid/ arboblatyna, R-DHAP – schemat rytuksymab/cisplatyna/cytarabina/ deksametazon, BEAM - schemat karmustyna/etopozyd/cytarabina/melfalan.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań dla wnioskowanej terapii (JULIET, A2101J) za pomocą skali NICE służącej do oceny badań jednoramiennych. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

Badanie JULIET oceniono na 7/8 pkt, natomiast badanie A2101J na 6/8 pkt. W przypadku obu badań jeden punkt odjęto z powodu niekonsekwentnego przeprowadzenia rekrutacji, a w przypadku badania A2101J dodatkowo odjęto punkt za to, że badanie było przeprowadzone tylko w jednym ośrodku. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy.

Tabela 14. Ocena badań JULIET i A2101J wg skali NICE przeprowadzona przez Wnioskodawcę

Oceniany element	JULIET	A2101J
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
<b>Wynik [pkt.]</b>	<b>7/8</b>	<b>6/8</b>

Ocena badania CORAL przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że próba cechuje się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego. Wiarygodność badania obniża fakt niezaślepienia próby oraz wybiórcze raportowanie wyników badania. Analitycy Agencji przychylają się do oceny wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena badania CORAL przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu Cochrane Collaboration

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu w badaniu CORAL
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- Wszystkie włączone próby, zarówno dla interwencji ocenianej jak i komparatora były badaniami nieporównawczymi (jednoramienne próby kliniczne; uwzględnione w analizie fazy extension badania CORAL to dane bez aktywnej kontroli);
- Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odmiennymi okresami obserwacji. Mediana czasu obserwacji w próbie JULIET 19,3 miesiące, natomiast w badaniu A2101J 28,6 miesiące. W próbach oceniających efektywność terapii ratunkowej (fazy extension badania CORAL) mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale 30-33 miesiące. W przypadku części punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności (przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie ogółem, całkowita odpowiedź na leczenie) dostępne były wyniki, które można było porównać jakościowo;
- Różnice metodologiczne można również dostrzec w zakresie dawkowania. W przypadku terapii z udziałem tisagenlecleucelu, odmienne były wartości wskazujące na ilość zmienionych limfocytów T, które drogą infuzji podawano włączonym do badań pacjentom. W badaniach oceniających komparator, należy podkreślić różnorodność terapii ratunkowych stosowanych jako leczenie III linii (np. schematy ICE-like,

DHAP-like, zawierające gemcytabinę, CHOP-like itp.), których podawanie dostosowywano do zaleceń obowiązujących w każdym z krajów i ośrodków biorących udział w badaniu;

- Badanie JULIET zostało zaprojektowane celem przeprowadzenia oceny efektywności leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL, natomiast w próbie A2101J badano pacjentów z zaawansowanymi chłoniakami nieziarniczymi z komórek B (w tym DLBCL);
- Do badania CORAL-extension study 1 włączano pacjentów, u których odnotowano nawrót po ASCT przed lub po randomizacji do ramion rytuksymab lub obserwacja, natomiast w ramach CORAL-extension study 2 włączano pacjentów, którzy nie przeszli planowanego przeszczepu ASCT z powodu zdarzeń prowadzących do wycofania między cyklem 1 a zaplanowanym ASCT i którzy byli kandydatami do schematu trzeciej linii leczenia.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu JULIET, czyli głównym badaniu dla ocenianej interwencji, protokół badania uwzględniał oprócz chemioterapii limfodeplecyjnej również zastosowanie, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjentów, chemioterapii pomostowej w okresie pomiędzy leukaferazą a podaniem komórek CAR-T. Chemioterapię pomostową zastosowano u 90% pacjentów z tego badania, którym podano produkt Kymriah. Zdaniem analityków nie można wykluczyć, że dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny;
- W badaniu A2101J nie przedstawiono pełnego profilu bezpieczeństwa, natomiast w wydłużonych fazach badania CORAL w ramach profilu bezpieczeństwa przedstawiono jedynie informację o utracie pacjentów z badania przed rozpoczęciem faz przedłużonych;
- Dane z badania JULIET (głównego badania dla ocenianej interwencji) dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana 40,3 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów i tylko dla wybranych punktów końcowych;

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):**



Pozostałe ograniczenia dotyczące analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- *Brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji. Należy mieć na uwadze, iż stosunkowa niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie oraz względy natury etycznej znacznie utrudniają zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia tisagenlecleucelem względem jakiegokolwiek komparatora, w tym terapii ratunkowej;*
- *W związku z brakiem badań porównawczych (randomizowanych lub nierandomizowanych) porównujących tisagenlecleucel z uwzględnioną terapią ratunkową we wnioskowanej populacji chorych, dane o skuteczności klinicznej oparto na porównaniu badań jednoramiennych (JULIET, A2101J) z wynikami z faz wydłużonych badania CORAL. Należy mieć jednak na uwadze przyczynę takiego stanu, a mianowicie ilość dostępnych oraz nieopublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, a w szczególności w subpopulacji pacjentów opornych i/lub wielokrotnie nawracających, jako choroby rzadkiej, jest bardzo ograniczona;*
- *Jakościowe zestawienie wyników z badań dla tisagenlecleucelu (JULIET (C2201), A2101J (University of Pennsylvania Study)) oraz dla terapii ratunkowej (CORAL-extension study 1 i CORAL-extension study 2) niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności uwzględnionych prób;*
- *Jakościowe zestawienie wyników oraz poolowanie danych, przy użyciu metaanalizy proporcji mogą stanowić źródło błędów interpretacyjnych, których przyczyna może wynikać z różnic pomiędzy porównywanymi badaniami dla tisagenlecleucelu vs interwencja alternatywna (heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań: różne okresy obserwacji, charakterystyka włączonych pacjentów, schematy leczenia);*
- *Brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania interwencji alternatywnej w analizowanej populacji pacjentów we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach uniemożliwia wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z terapią ratunkową, w tym zakresie;*
- *Dane z zakresu bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania A2101J, dotyczą całej populacji pacjentów włączonych do tej próby, którym podano oceniane leczenie, tj. chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym.*
- *Oparcie części analizy (m.in. wybrane parametry dotyczące skuteczności oraz część oceny profilu bezpieczeństwa dla badania JULIET) o wyniki nieopublikowanego opracowania udostępnionego przez Wnioskodawcę. Materiały te zawierają możliwie najpełniejsze dane (np. nieopublikowane wyniki dla części wyników skuteczności i dane dla najpóźniejszych punktów odcięcia/ największej liczby włączonych pacjentów);*
- *Brak możliwości analizy porównawczej dla Kymriah vs komparator ze względu na brak danych z zakresu oceny kilku punktów końcowych w ramieniu terapii ratunkowej: EFS, PFS, DoR, jakość życia;*

**Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- *Brak uwzględnienia w analizie wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu (tj. piksantronu);*
- *Niektóre wyniki w badaniu JULIET przedstawiono jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review;*
- *Ocenę wpływu badanych terapii na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach rejestracyjnego badania dla TIS (JULIET);*
- *W abstraktach konferencyjnych dotyczących jakości życia analizowano jedynie zmianę jakości życia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, co uniemożliwia ocenę wpływu stosowania tisagenlecleucelu na jakość życia wszystkich pacjentów, bez względu na powodzenie leczenia.*

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu tisagenlecleucel (TIS) w porównaniu z chemioterapią ratunkową przedstawiono za wnioskodawcą w postaci:

- jakościowego zestawienia wyników badań dla tisagenlecleucelu (JULIET i A2101J) oraz komparatora (wydłużone fazy badania CORAL);

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

#### **Porównanie tisagenlecleucel vs terapia ratunkowa**

##### **Przeżycie całkowite (OS)**

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, w badaniu JULIET oceniającym efektywność tisagenlecleucelu, po 12 miesiącach wynosiło 48,2%, po 2 latach 40,4%. natomiast po 3 latach od momentu infuzji – 36,2%. W przypadku komparatora (chemioterapia ratunkowa) dla połączonych danych z obu ramion badania CORAL, prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wyniosło 30,4%. Dwuletnie przeżycie zaprezentowano jedynie w ramieniu ext 2 (pacjenci, którzy nie zostali zakwalifikowani do zabiegu ASCT) i wyniosło ono 15,7%.

Mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji badania JULIET (mediana 40,3 mies.) wyniosła 11,1 mies., w badaniu A2101J – 22,2 mies. (mediana okresu obserwacji 28,6 mies.). W przypadku populacji ITT badania JULIET (wszyscy pacjenci włączeni do badania, N=165) mediana OS wyniosła 8,3 mies. Wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową (połączone ramiona badania CORAL) mediana OS wyniosła 5,8 mies. (analiza wnioskodawcy).

W abstrakcie konferencyjnym Jaeger 2020 (mediana okresu obserwacji = 40,3 mies.) podano, że wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie (CR lub PR, łącznie 44 pacjentów) mediana OS nie została osiągnięta. Wśród pacjentów z CR (N=37) 80% osiągnęło OS  $\geq$  20 mies.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite – zestawienie wyników poszczególnych badań**

Badanie	Okres obserw. (mediana)	Prawdopodobieństwo OS % (95% CI)					Mediana OS (mies.) (95% CI)
		6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	
<b>Tisagenlecleucel</b>							
JULIET N=111 <sup>^</sup>	14 mies.	62,1 (51,5; 74,8)	49,0 (38,5; 58,7)	bd	bd	bd	11,7 (6,6; ne)
JULIET N=115	19,3/29/40,3 <sup>**</sup> mies.	bd	48 (38; 57)	43 (33; 53) <sup>*</sup>	40,4 <sup>**</sup> (bd)	36,2 <sup>**</sup> (bd)	11,1 (6,6; 23,9) <sup>**</sup>
JULIET N=165	bd	bd	40 (32; 49)	bd	bd	bd	8,3 (5,8; 11,7)
A2101J N=14	28,6 mies.	n/o	n/o	n/o	bd	bd	22,2 (bd)

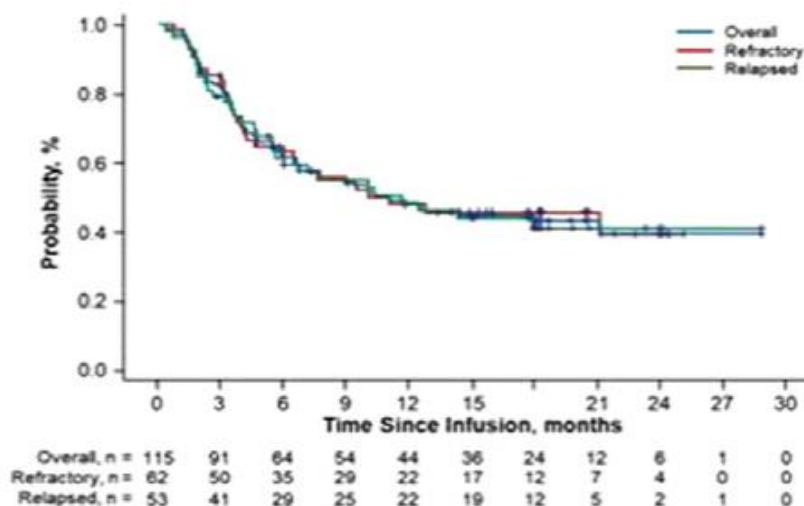
Badanie	Okres obserw. (mediana)	Prawdopodobieństwo OS % (95% CI)					Mediana OS (mies.) (95% CI)
		6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	
<b>Terapia ratunkowa</b>							
CORAL extension 1 N=73	32,8 mies.	bd	39,1 (bd)	bd	bd	bd	10,0 (bd)
CORAL extension 2 N=193	30,1 mies.	bd	23 (bd)	bd	15,7 (bd)	bd	4,4 (bd)
CORAL połączone wyn ki ext 1 i ext 2 N=266	Bd	bd	30,4 (15,3; 48,0)	bd	bd	bd	5,8 (4,7; 7,2)

Skróty: n/o – nie oceniano, ne – nie do oszacowania/nie osiągnięto, bd – brak danych, OS – przeżycie całkowite

^ Część wyników, niedostępnych dla populacji 115 pacjentów, przedstawiono dla grupy 111 badanych z publikacji Schuster 2018

\* dla okresu follow up = 29 mies. (dane z abstraktu Schuster 2018)

\*\* wyniki z abstraktu Jaeger 2020 (mediana okresu obserwacji = 40,3 mies.) znalezione w wyniku aktualizacji wyszukiwania przez analityków Agencji



Rysunek 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badaniu JULIET z uwzględnieniem charakterystyki populacji w zakresie choroby nawrotowej i opornej na leczenie (Schuster 2019 – abstrakt)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite

Porównanie TIS vs terapia ratunkowa	HR (95% CI)	
Przeżycie całkowite (OS)		

### Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń oceniano dla tisagenlecleucelu w badaniu JULIET, natomiast w badaniach dotyczących komparatora nie analizowano tego punktu końcowego.



Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: bd – brak danych, EFS – przeżycie wolne od zdarzeń

### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniano dla tisagenlecleucelu w badaniu JULIET oraz w badaniu A2101J, natomiast w badaniach dotyczących komparatora nie analizowano tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - zestawienie wyników**

Badanie	Okres obserw.	Prawdopodobieństwo PFS, % [95% CI]				Mediana PFS (95% CI) (mies.)
		6 mies.	9 mies.	12 mies.	24 mies.	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: ne – niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); bd – brak danych

### Jakość życia

Ocenę jakości życia pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie przedstawiono jedynie dla badania JULIET, natomiast w przypadku badań dotyczących komparatora nie oceniano jakości życia pacjentów.

Do pomiaru jakości życia w badaniu JULIET wykorzystano kwestionariusze Short Form 36 Health Survey wersja 2 (SF-36) i Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Fact-Lym), w którego skład wchodzi FACT-General (FACT-G) i Lymphoma subscale (LymS). Obydwa kwestionariusze są zwalidowanymi narzędziami pomiaru jakości życia. W przypadku kwestionariusza FACT-Lym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, natomiast dla kwestionariusza SF-36 najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, a najniższa wartość — najwyższy poziom jakości życia.

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

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

Minimalne istotne klinicznie różnice przyjęte w badaniu JULIET to: dla wyników kwestionariusza FACT-LymS wynoszą od 2,9 do 5,4 pkt, dla FACT-Lym trial outcome index (TOI) od 5,5 do 11 pkt, dla całkowitego (total score) FACT-Lym od 6,5 do 11,2 pkt, natomiast dla FACT-G od 3 do 7.

W badaniu wskazano, iż kwestionariusze oceny jakości życia na początku badania wypełniło 108 pacjentów, spośród których u 50 wystąpiła odpowiedź całkowita i częściowa. Spośród nich 35, 31, 26 i 21 wypełniło kwestionariusz odpowiednio w 3, 6, 12 i 18 miesiącu obserwacji. Wyniki uzyskiwane przez pacjentów wskazują na stopniową poprawę jakości życia pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

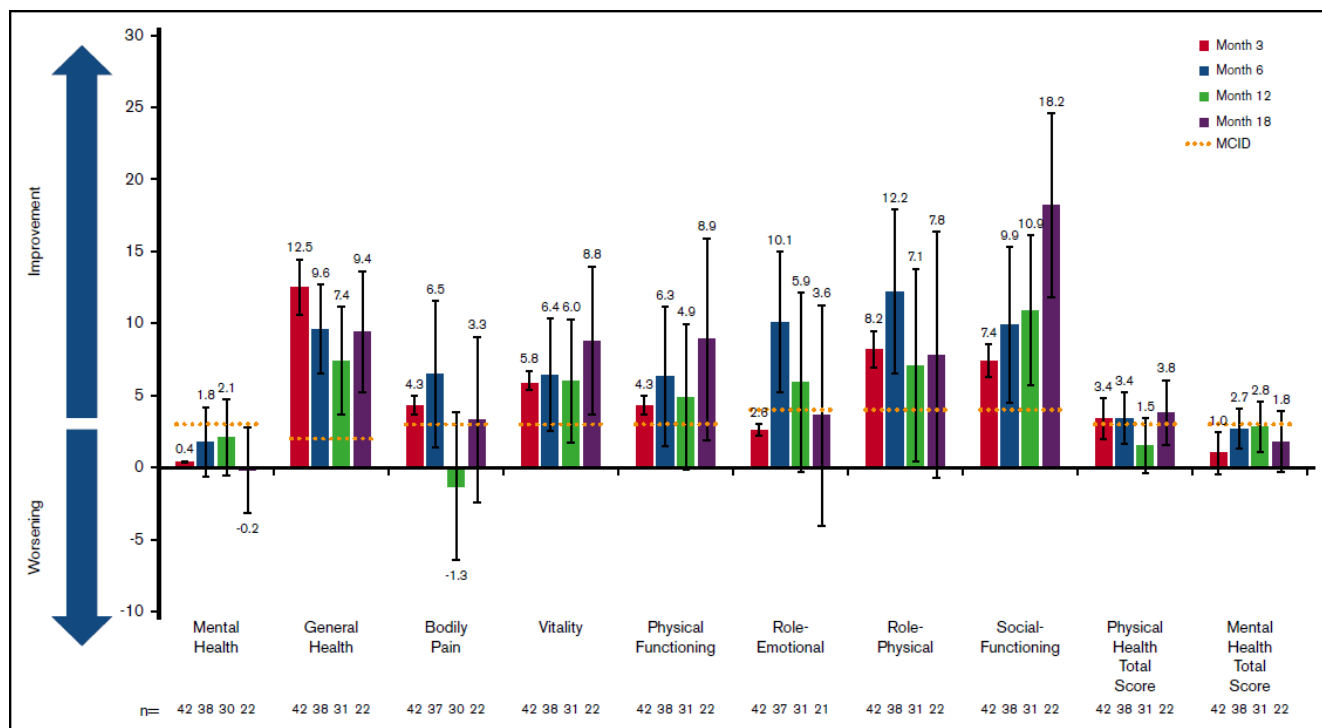
**Tabela 20. Analiza skuteczności – jakość życia mierzona z zastosowaniem kwestionariusza FACT-Lym u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 3, 6, 12 i 18 mies. obserwacji (źródło: Maziarz 2020)**

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

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

\* pogrubione uzyskane wyn ki są wyższe niż minimalna istotna klinicznie różnica

W przypadku oceny z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, średnie wyniki odnotowane na początku badania wynosiły 43,9 punktów dla komponenty aktywności fizycznej i 48,6 dla komponenty poczucia zdrowia psychicznego i mieściły się w zakresie od 52,6 (witalność) do 77,3 (ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych) dla podskali. Istotną klinicznie poprawę po 3 miesiącach od iniekcji zaobserwowano w przypadku ogólnego poczucia zdrowia oraz witalności, w których uzyskano zmianę punktacji odpowiednio o 9,6 i 4,9 punktów. Według autorów badania, pomimo iż wyniki dla poszczególnych punktów czasowych wykazywały dużą zmienność, średnie zmiany punktacji w podskalach dotyczących funkcjonowania społecznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, wynoszące odpowiednio 3,3 oraz 4,0, sugerowały istotną klinicznie poprawę w 3. miesiącu obserwacji. Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Średnia zmiana liczby punktów w SF-36 u pacjentów z CR lub PR względem wartości początkowej w badaniu JULIET

**Odpowiedź na leczenie**

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była oceniana w dwóch badaniach dotyczących wnioskowanej interwencji (JULIET i A2101J) oraz w obu badaniach dotyczących komparatora (fazach przedłużonych badania CORAL). W badaniach dla Kymriah, ORR było zdefiniowane, jako suma odsetka pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) i pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź częściową na leczenie (PR). Dodatkowo oceniano wystąpienie choroby stabilnej (SD) oraz progresję choroby (PD). W przypadku badań oceniających terapię ratunkową odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była określana, jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła CR (całkowita odpowiedź na leczenie), CRu (niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie) lub PR (odpowiedź częściowa).

Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem dla okresu obserwacji ≥ 3 miesiące w badaniu JULIET wyniósł w zależności od przyjętej kohorty od 52% (Kohorta główna) dla populacji 93 pacjentów do 54% dla grupy 99 pacjentów. W przypadku wyników badań dla komparatora było to od 44% do 47,6%. Odsetek ORR wśród populacji ITT (165 pacjentów) wyniósł 34% (95% CI: 27; 42).

Całkowitą odpowiedź na leczenie w badaniu JULIET zanotowano u od 38,3% do 40% pacjentów, którzy otrzymali leczenie tisagenlecleucelem. Odpowiedź częściową raportowano u 12-14% badanych. W badaniu A2101J wskazano, iż w ocenianej grupie pacjentów leczonych TIS, odsetek CR po 6 miesiącach od infuzji uzyskano u 43% chorych. W dwóch fazach badania CORAL odsetek pacjentów z CR był na poziomie 32-33%, a odsetek pacjentów z PR na poziomie 12-14,5%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie – zestawienie jakościowe**

Badanie	Okres obserw.	Odpowiedź na leczenie n (%)					
		ORR	CR	PR	SD	PD	Brak danych
<b>Tisagenlecleucel</b>							
JULIET N=93	≥3 mies.	48 (52%) (95%CI: 41; 62)	37 (40%)	11 (12%)	14 (15%)	24 (26%)	7 (7,5%)*
JULIET N=99		54% (95%CI: 43; 64)	40* (40%)	13%	Bd	Bd	Nd

Badanie	Okres obserw.	Odpowiedź na leczenie n (%)					
		ORR	CR	PR	SD	PD	Brak danych
JULIET N=115	Bd	60 (52,2%) (95%CI: 42,7; 61,6)	44 (38,3%)	16 (13,9%)	Bd	Bd	Bd
A2101J N=14	-	7 (50%) w 3 mies.	6 (43%) (96%CI: 18; 71) w 6 mies.	Bd	Bd	Bd	Nd
<b>Terapia ratunkowa</b>							
CORAL ext 1 N=75	mediana 32,8 mies.	44% (33/75)	32% (24/75)	12% (9/75)	Bd	Bd	Nd
CORAL ext 2 N=203	mediana 30,1 mies.	47,6% (79/166) Do metaanaliz wykorzystano dane 79/203=38,9%	33,1% (55/166) (95%CI: 26,0; 40,8) Do metaanaliz wykorzystano dane 55/203=27,1%	14,5% (24/166; 95%CI: 9,5; 20,7) Do metaanaliz wykorzystano dane 24/203=11,8%	Bd	Bd	Nd
CORAL połączone wyniki ext 1 i ext 2 N=278	Bd			11,9%*	Bd	Bd	Nd

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

\*\* CR/CRu – łącznie dla potwierdzonej i niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie

Skróty: Bd – brak danych, Nd – nie dotyczy, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, ORR - odpowiedź na leczenie ogółem, CRu - niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.



### Czas trwania remisji (DoR) i prawdopodobieństwo pozostania w remisji (RFS)

Czas trwania remisji i jej prawdopodobieństwo oceniano jedynie w badaniach dotyczących tisagenlecleucelu (JULIET oraz A2101J), natomiast w badaniach dotyczących komparatora nie analizowano tego punktu końcowego.

Zarówno w badaniu JULIET jak i badaniu A2101J nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DoR) dla tisagenlecleucelu. Prawdopodobieństwo pozostania w remisji wśród 115 pacjentów leczonych TIS po 12. mies.

w badaniu JULIET wynosiło: 62,6%, a po 24. mies. 64%. 36-miesięczny odsetek RFS podano jedynie dla 61 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie i wyniósł on 60,4%.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności – długość remisji**

Badanie	Okres obserw.	Prawdopodobieństwo RFS, % [95% CI]				Mediana DOR (95% CI) (mies.)
		6 mies.	12 mies.	24 mies.	36 mies.	
JULIET N=93	mediana 14 mies.	68,2 (52,2; 79,8)	68,2 (52,2; 79,8)	65,1 (48,7; 77,5)	60,4*	ne (10; ne)
JULIET N=115	bd	66 (51; 78)	62,6 (48,5; 73,9)**	64 (48; 76)***	bd	ne (10; ne)
A2101J N=14	6 mies.	n/o	n/o	n/o	n/o	ne (bd)

\* wyniki z abstraktu Jaeger 2020 (mediana okresu obserwacji = 40,3 mies.) znalezione w wyniku aktualizacji wyszukiwania przez analityków Agencji dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie (N=61)

\*\* na podstawie abstraktu Andreadis 2019

\*\*\* definiowane jako relapse-free probability lub probability of being relapse free

Skróty: ne – niemożliwe do oszacowania/nie osiągnięto (ang. not estimable/not reached); bd – brak danych, n/o nie oceniano

#### **Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)**

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oceniano tylko w badaniu JULIET.

#### **4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Kymriah oraz komparatorem czyli terapią ratunkową. Szczegółowe dane znajdują się w materiałach wnioskodawcy AKL str. 61-74. Analizę bezpieczeństwa w badaniu JULIET przedstawiono dla populacji 115 lub 111 pacjentów którzy otrzymali tisagenlecleucel. Czterech pacjentów zostało włączonych do analizy z opóźnieniem ze względu na przedłużony czas oczekiwania na infuzję. Wg autorów abstraktu Jaeger 2020 (zidentyfikowanego przez analityków Agencji już po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę) wyniki badania JULIET w dłuższym okresie obserwacji (40,3 mies.) potwierdziły wnioski dotyczące bezpieczeństwa tisagenlecleucelu przedstawione w poniższej analizie i nie odnotowano żadnych nowych krótko- ani długoterminowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu A2101J przedstawiono niepełny profil bezpieczeństwa, a dane dotyczyły całej populacji pacjentów, czyli chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym. W przedłużonych fazach badania CORAL (extension 1 i extension 2) dla terapii ratunkowej nie oceniano profilu bezpieczeństwa, przedstawiono jedynie informację o utracie pacjentów z badania przed rozpoczęciem faz przedłużonych.

#### **Zgony**

W badaniu JULIET (mediana okresu obserwacji 19,3 mies.) zaraportowano brak zgonów związanych z leczeniem. W publikacji Schuster 2019 wskazano, iż trzech pacjentów zmarło w okresie 30 dni od podania infuzji z powodu progresji choroby. Wg autorów badania żaden ze zgonów w trakcie trwania badania nie był wynikiem zastosowanego leczenia tisagenlecleucelem. Zaraportowano ogółem 50 zgonów, które odnotowano w okresie po 30. dniu od podania leczenia. Przyczyną większości z nich był postęp choroby. Żaden przypadek zgonu nie był związany z tisagenlecleucelem lub zespołem uwalniania cytokin.

W badaniu A2101J podano jedynie informację, że u żadnego z badanych pacjentów przyczyną zgonu nie był zespół uwalniania cytokin.

W ramach przedłużonych faz badań CORAL nie analizowano szczegółowo profilu bezpieczeństwa zastosowanych terapii, w tym odsetka zgonów.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat liczby zgonów wśród pacjentów leczonych tisagenlecleucelem.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa tisagenlecleucelu – zgony ogółem

Badanie	Okres obserwacji	Mediana czasu od infuzji do punktu odcięcia danych (mies.)	Liczba i odsetek pacjentów n	
JULIET N=111	19,3 mies.	<b>Zgony ogółem</b>		53 (47,7)
		<b>Zgony w ciągu 30 dni od infuzji</b>	Ogółem	3 (2,7)
			Z powodu DLBCL	3 (2,7)
		<b>Zgony w okresie &gt;30 dni od infuzji</b>	Ogółem	50 (45,0)
			DLBCL	42 (37,8)
			Niewydolność wielonarządowa	2 (1,8)
			Krwotok mózgowy	1 (0,9)
			Krwotok z wrzodu dwunastnicy	1 (0,9)
			Rak neuroendokryny	1 (0,9)
			Krwotok płucny	1 (0,9)
			Sepsa	1 (0,9)
			Przewlekła choroba nerek	1 (0,9)

Skróty: DLBCL – chłoniak z rozlanych komórek B

### Zdarzenia niepożądane

W badaniu JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (111 osób), przy czym 89% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia wystąpiły u 89% pacjentów, jednocześnie u 63% pacjentów wystąpiło podejrzenie o ich związek z prowadzonym leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 65% pacjentów, a u 47% pacjentów wystąpiło podejrzenie o ich związek z prowadzonym leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami specjalnego zainteresowania, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji były zespół uwalniania cytokin (58% pacjentów), cytopenie, która nie ustąpiły do 28 dnia (44%), infekcje (34%), zdarzenia neurologiczne (21%) i gorączka neutropeniczna (15%). Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Mediana czasu od infuzji do wystąpienia objawów zespołu uwalniania cytokin wynosiła 3 dni. Mediana czasu trwania zespołu uwalniania cytokin wyniosła 7 dni (zakres: 2; 30). Mediana czasu od infuzji do wystąpienia objawów zespołu uwalniania cytokin 3. i 4. stopnia wynosiła natomiast 4 dni (zakres: 2; 8); u 97% pacjentów doszło do ustąpienia objawów do 14 mies. (czas odcięcia danych).

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

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w badaniu JULIET

Punkt końcowy	n (%)		
	Pacjenci z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie ≤ 8 tyg. po infuzji N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie > 8 tyg. po infuzji N=96
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	111 (100)	111 (100)	69 (72)
Zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	99 (89)	96 (86)	30 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	72 (65)	55 (50)	30 (31)
Ciężkie zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	52 (47)	46 (41)	9 (9)



Punkt końcowy	n (%)		
	Pacjenci z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie ≤ 8 tyg. po infuzji N=111	Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie > 8 tyg. po infuzji N=96
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia	99 (89)	94 (85)	47 (49)
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia podejrzewane o związek z leczeniem	70 (63)	64 (58)	21 (22)
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania*</b>			
<b>Zespół uwalniania cytokin<sup>^</sup></b>			
Jakiegokolwiek stopnia	-	64 (58)	0
3. stopnia	-	15 (14)	0
4. stopnia	-	9 (8)	0
<b>Infekcje</b>			
Jakiegokolwiek stopnia	-	38 (34)	37 (39)
3. stopnia	-	20 (18)	13 (14)
4. stopnia	-	2 (2)	4 (4)
<b>Cytopenia, która nie ustąpiła do 28 dnia<sup>^^</sup></b>			
Jakiegokolwiek stopnia	-	49 (44)	Nd
3. stopnia	-	18 (16)	Nd
4. stopnia	-	18 (16)	Nd
<b>Zdarzenia neurologiczne</b>			
Jakiegokolwiek stopnia	-	23 (21)	5 (5)
3. stopnia	-	8 (7)	3 (3)
4. stopnia	-	5 (5)	0
<b>Gorączka neutropeniczna</b>			
Jakiegokolwiek stopnia	-	17 (15)	2 (2)
3. stopnia	-	14 (13)	1 (1)
4. stopnia	-	2 (2)	1 (1)
<b>Zespół rozpadu guza nowotworowego</b>			
Jakiegokolwiek stopnia	-	1 (1)	0
3. stopnia	-	1 (1)	0
4. stopnia	-	0	0

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

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

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

Nd – nie dotyczy

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia w badaniu JULIET był zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 58% pacjentów, anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilii (34%), obniżona liczba płytek (33%), biegunka (32%).

**Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (u  $\geq 10$  % pacjentów)**

Punkt końcowy	Badanie JULIET, N=111 n (%)		
	Ogółem	Stopnia 3.	Stopnia 4.
Zdarzenia niepożądane ogółem	111 (100)	31 (28)	68 (61)
Zespół uwalniania cytokin	64 (58)	15 (13,5)	9 (8)
Anemia	53 (48)	41 (37)	2 (2)
Gorączka	39 (35)	6 (5)	0 (0)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	38 (34)	9 (8)	28 (25)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	37 (33)	6 (5)	25 (23)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	37 (33)	15 (14)	19 (17)
Biegunka	35 (32)	1 (1)	0 (0)
Nudności	32 (29)	1 (1)	0 (0)
Niedociśnienie	29 (26)	7 (6)	3 (3)
Zmęczenie	28 (25)	7 (6)	0 (0)
Ból głowy	25 (23)	1 (1)	0 (0)
Hipokalemia	25 (23)	9 (8)	0 (0)
Neutropenia	22 (20)	7 (6)	15 (14)
Kaszel	19 (17)	0 (0)	0 (0)
Duszność	19 (17)	5 (5)	0 (0)
Hipomagnezemia	19 (17)	0 (0)	0 (0)
Hipofosfatemia	19 (17)	15 (14)	0 (0)
Zaparcia	18 (16)	1 (1)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	18 (16)	14 (13)	3 (3)
Obrzęki obwodowe	17 (15)	0 (0)	0 (0)
Dreszcze	14 (13)	0 (0)	0 (0)
Małopłytkowość	14 (13)	3 (3)	10 (9)
Zmniejszenie apetytu	13 (12)	4 (4)	0 (0)
Zawroty głowy	13 (12)	0 (0)	0 (0)
Infekcja górnych dróg oddechowych	13 (12)	2 (2)	0 (0)
Niepokój	12 (11)	1 (1)	0 (0)
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	12 (11)	4 (4)	0 (0)
Tachykardia	12 (11)	3 (3)	0 (0)
Zmniejszenie masy ciała	12 (11)	3 (3)	0 (0)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi z badania A2101J (mediana czasu obserwacji - 28,6 miesięcy), podejrzewanymi o związek z terapią tisagenlecleucelem, był zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 57% pacjentów (16 osób) oraz neurotoksyczność, która wystąpiła u 39% pacjentów (11 osób).

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, które mogą mieć związek z TIS (badanie A2101J)

Zdarzenie		N=28 (w tym 14 pts z DLBCL i 14 z FL)					
		Ogółem, n (%)	Stopień 1, n (%)	Stopień 2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 5, n (%)
Zespół uwalniania cytokin (CRS)		16 (57)	0 (0)	11 (39)	4 (14,3)	1 (3,6)	0 (0)
Neurotoksyczność	Ogółem	11 (39)	4 (14,3)	4 (14,3)	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)
	Encefalopatia	3 (10,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)
	Delirium	2 (7,1)	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Drżenie	2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zaburzenia poznawcze	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Dezorientacja	1 (3,6)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ruchy mimowolne	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Zaburzenia pamięci	1 (3,6)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

#### Utrata pacjentów z badania

W badaniu JULIET 50 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia tisagenlecleucelem nie otrzymało leku. Najczęstszym powodem wycofania z badania były zgony i decyzja lekarza (po 9,7 %). Dodatkowo 4 pacjentów ze 165 zakwalifikowanych do terapii opartej o tisagenlecleucel nie otrzymało leczenia przed momentem odcięcia danych. W badaniu A2101J najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z leczenia były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7%) oraz szybki postęp choroby (13%).

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa - utrata pacjentów z badania

Badanie	Przyczyna utraty	Liczba i odsetek pacjentów (%)
JULIET, N=165 (w tym 4 w oczekiwaniu na infuzję)	Ogółem	50 (30,3)*
	Zgony	16 (9,7)*
	Decyzja lekarza	16 (9,7)*
	Niepowodzenie związane z przygotowaniem terapii	12 (7,2)*
	Decyzja pacjenta	2 (1,2)*
	Zdarzenia niepożądane	3 (1,8)*
	Nieprzestrzeganie protokołu	1 (0,6)*
A2101J, N=23 pacjentów z DLBCL	Ogółem	9 (39,1)*
	Szybki postęp choroby z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (13,0)*
	Niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019	5 (21,7)*
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (4,3)*

\* oszacowania wnioskodawcy oszacowano na podstawie dostępnych danych

W badaniu CORAL po trzech cyklach indukcji utracono z leczenia 82 chorych w grupie R-ICE (40%) oraz 64 (33%) w grupie R-DHAP. W czasie fazy konsolidacji utracono 7 chorych (6%) w ramieniu R-ICE oraz 6 (5%) w ramieniu R-DHAP.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie odnalazł badań z zakresu analizy efektywności praktycznej tisagenlecleucelu w porównaniu z terapią ratunkową. Zidentyfikował natomiast 6 publikacji dotyczących badań bez grupy kontrolnej odnośnie praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B:

- Riedell 2019/Riedell 2020 - celem tego wielośrodkowego, retrospektywnego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z nawrotową/oporną postacią agresywnych form chłoniaków z dużych komórek B-NHL (ang. non-Hodgkin lymphoma), w tym DLBCL. Dane zbierano w USA w okresie 1 maja 2018 – 31 lipca 2019 roku dla 75 pacjentów;
- Pasquini 2019 - celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z DLBCL, którzy zakwalifikowali się do terapii CAR-T w ramach komercyjnego dostępu PASS (ang. post-approval safety study). Dane zebrano dla 37 pacjentów do 1 maja 2019 roku w oparciu o rejestr CIBMTR CT w Stanach Zjednoczonych, a okres obserwacji wynosił minimum 3 miesiące;
- Pennisi 2020 – celem badania była ocena nasilenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem TIS u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL w praktyce klinicznej. Dane zebrano w USA dla 13 pacjentów pomiędzy lutym 2018 roku a marcem 2019 roku;
- Chong 2020 – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z chłoniakami (m.in. DLBCL) w okresie obserwacji 4 lat. Do badania włączono 24 pacjentów z jednego ośrodka w USA.
- Jaglowski 2019 – celem badania była praktyczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL. Dane dla 70 pacjentów do 31 maja 2019 r. zebrano w oparciu o rejestr CIBMTR CT w Stanach Zjednoczonych, a okres obserwacji wynosił min. 3 mies.

Dodatkowo analitycy Agencji zidentyfikowali jedno badanie, które opublikowano już po przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę:

- Sesques 2020, retrospektywne badanie skuteczności praktycznej terapii CAR-T wśród dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Dane dla 33 pacjentów po infuzji TIS zebrano pomiędzy styczniem 2018 roku, a listopadem 2019 roku w ośrodku we Francji.

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla ocenianej interwencji**

Punkt końcowy	Pasquini 2019 N=37	Jaglowski 2019 N=47	Riedell 2019/2020 N=75	Chong 2020 N=24	Pennisi 2020 N=13	Sesques2020 N=31
Okres obserwacji (mies.)	3	5,8 (mediana)	bd	49	bd	5,7 (mediana)
<b>Skuteczność</b>						
mediana OS	bd	bd	bd	22,2 mies. (10,9; 45,6)	bd	7,4 mies. (4,8; 12,6)
mediana PFS	bd	bd	bd	5,8 mies. (1,6; ne)	bd	3,0 mies. (2,1; 8,8)
ORR	58%	59,6%	59%/48%*	bd	bd	61%
CR	40%	38,3%	48%/39%*	46%	bd	48%

Punkt końcowy	Pasquini 2019 N=37	Jagłowski 2019 N=47	Riedell 2019/2020 N=75	Chong 2020 N=24	Pennisi 2020 N=13	Sesques2020 N=31
Okres obserwacji (mies.)	3	5,8 (mediana)	bd	49	bd	5,7 (mediana)
<b>Skuteczność</b>						
<b>Bezpieczeństwo</b>						
Zgony ogółem	bd	14 (29,8)	4 (6%)	bd	bd	bd
CRS ogółem	43%	bd	bd	bd	54%	79%
CRS ≥ 3 stopnia	8%	4,3%	1%	bd	0%	9%
Neurotoksyczność ogółem	16%	bd	bd	bd	15%	bd
Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia	5%	4,3%	3%	bd	0%	bd

\* wyniki po 30 dniach/90 dniach

Skróty: CRS – zespół uwalniania cytokin, bd – brak danych, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, ORR – odpowiedź na leczenie ogółem, CR – całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach dotyczące skuteczności TIS w praktyce klinicznej są zbliżone do rezultatów osiągniętych w badaniach klinicznych.

W większości badań, w których raportowano ORR i CR, notowano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) i podobny odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR) w porównaniu z badaniami klinicznymi. W wszystkich badaniach osiągnęto też niższe częstości występowania zespołu uwalniania cytokin w stopniu ≥ 3.

Ponadto w badaniu Jagłowski 2019 w czasie okresu obserwacji (min. 3 mies.) u ok. 30% pacjentów raportowano zgony z powodu progresji choroby (żaden z nich nie był skutkiem toksyczności związanej z zastosowaniem tisagenlecleucelumu). W badaniu Riedell 2019/2020 raportowano 4 zgony (6%), wszystkie nie były związane z leczeniem TIS.

W badaniu Jagłowski 2019 spośród 47 podań TIS 21 nie spełniało specyfikacji komercyjnej ze względu na niską żywotność komórek (<80%), jednak skuteczność i bezpieczeństwo były podobne do tych uzyskanych w przypadku podań spełniających specyfikację żywotności. Dodatkowo w badaniach skuteczności praktycznej, w których wykorzystywano dane z rejestru CIBMTR CT (Jagłowski 2019 i Pasquini 2019) mogły być wykorzystywane wyniki tych samych pacjentów.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Informacje na podstawie ChPL

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Kymriah jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: glukoza, chlorek sodu, roztwór ludzkiej albuminy, dekstran 40 do wstrzykiwań, dimetylosulfotlenek, glukonian sodu, octan sodu, chlorek potasu, chlorek magnezu, N-acetylotryptofanian sodu, kaprylan sodu, glin, woda do wstrzykiwań.

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Kymriah, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów:

- nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie;
- czynne, nieopanowane zakażenie;
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD);
- istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub szybka progresja chłoniaka po chemioterapii limfodeplecyjnej.

Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej.

### Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Działania niepożądane wymienione poniżej były obserwowane u 115 pacjentów, którym produkt Kymriah podano w infuzji podczas jednego, wielośrodkowego, międzynarodowego badania o zasięgu globalnym, tj. trwającego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019C2201 (JULIET).

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%).

W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 8 dni.

Postępowanie z zespołem uwalniania cytokin powinno zależeć wyłącznie od objawów klinicznych (wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech oraz niedotlenienie narządów i tkanek) występujących u pacjenta.

Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 88% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były: zakażenia (34%) i zespół uwalniania cytokin (23%). Najczęstszymi (>25%) odchyleniami w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. była: zmniejszona liczba limfocytów (95%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (82%), zmniejszona liczba białych krwinek (78%), zmniejszone stężenie hemoglobiny (59%) i zmniejszona liczba płytek krwi (56%). Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (82%) w porównaniu z czasem po upływie 8 tygodni od infuzji (48%).

### **EMA, FDA, URPL**

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Kymriah, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt Kymriah znajduje się na liście EMA dla produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem.

## **4.3. Komentarz Agencji**

Celem przedmiotowej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

W procesie wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Kymriah z uwzględnionym przez wnioskodawcę komparatorem, czyli chemioterapią ratunkową.

Analizę kliniczną oparto o wyniki dwóch badań jednoramiennych dotyczących stosowania produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu: JULIET (główne badanie rejestracyjne dla ocenianej interwencji) i badania A2101J (badanie obserwacyjne fazy IIa typu case-series) oraz o wyniki przedłużonych faz badania CORAL (extension 1 i extension 2) dla komparatora. W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił jakościowe zestawienie wyników tych badań oraz



Dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu JULIET (mediana 40,3 mies.) mediana OS pacjentów leczonych TIS wyniosła 11,1 mies. Wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową (połączone ramiona badania CORAL) mediana OS wyniosła 5,8 mies.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem (terapią ratunkową), w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności co obniża wartość dowodową niniejszego opracowania. Jednocześnie wiarygodność porównań przeprowadzonych w analizie jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody, a różnice zidentyfikowane w charakterystyce wejściowej pacjentów (szerzej opisane w rozdz. 4.1.3.2), dla których nie przeprowadzono dopasowania mogą wpływać na wyniki uzyskiwane w uwzględnionych badaniach, a tym samym mieć przełożenie na różnice uzyskiwane w porównaniu.

Należy jednak wziąć pod uwagę, że wnioskowana technologia stosowana jest w nielicznej grupie chorych, w źle rokującej nawrotowej/opornej na leczenie postaci DLBCL, co ogranicza możliwość przeprowadzenia dużych badań z randomizacją i zaślepieniem.

Wątpliwości analityków budzi również wpływ jaki mogło wywołać zastosowanie terapii pomostowej po zabiegu leukaferazy u 90% pacjentów, którzy otrzymali później infuzję leku. Biorąc pod uwagę złożoność ocenianej interwencji trudno jednoznacznie stwierdzić czy dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny. Również brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania komparatora we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach uniemożliwia wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z terapią ratunkową w tym zakresie.

Jako ograniczenie analizy klinicznej należy również wymienić brak uwzględnienia wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu (szczegółowy komentarz w zakresie alternatywnych technologii przedstawiono w rozdz. 3.6).

Analizy Agencji, w celach poglądowych, zdecydowali się przedstawić zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności chemioterapii ratunkowej oraz piksantronu, który od września 2017 roku jest finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego (i jak wynika z danych NFZ w 2019 roku został zrefundowany dla 67 pacjentów). W przypadku interpretacji wyników tego zestawienia i odnoszenia go do badań dla leku Kymriah należy jednak wziąć pod uwagę duże różnice pomiędzy badaniami dla analizowanych terapii w charakterystykach populacji oraz przebytych wcześniejszym leczeniu<sup>1</sup>.

**Tabela 30. Poglądowe zestawienie wyników głównych punktów końcowych dla komparatora głównego (chemioterapii ratunkowej) i piksantronu**

Badanie/populacja/ typ badania	Liczba pacjentów z DLBCL	Interwencja	Mediana OS (95% CI)	Mediana PFS (95% CI)	ORR (%; n/N)	CR (%; n/N)	AEs $\geq$ 3 stopnia / najczęściej raportowane
<b>Chemioterapia ratunkowa</b>							
<b>Van den Neste 2017 (CORAL ext 1)</b> Pacjenci z r/r DLBCL Badanie RCT	75	schematy chemioterapii ratunkowej (R-ICE, R- DHAP, BEAM)	10,0 (bd)	Bd	44% (33/75)	32% (24/75)	Bd
<b>van den Neste 2016 (CORAL ext 2)</b> Pacjenci z r/r DLBCL Badanie RCT	203		4,4 (bd)	Bd	47,6% (79/166)	33% (67/203)	Bd

<sup>1</sup> 54% pacjentów w badaniu Eyre 2016 miało status sprawności 2-4, w próbie PIX301 63% chorych miało ECOG 1-2, w badaniu Sancho 2020 35% pacjentów miało ECOG  $\geq$ 2, a w badaniu JULIET (TIS) wszyscy pacjenci mieli 0-1 pkt wg ECOG z czego blisko 60% uzyskało 0 punktów; 2) w badaniu Eyre 2016 większy odsetek pacjentów (94%) miał 2 lub więcej punktów wg IPI (ang. International Prognostic Index), a w badaniu JULIET IPI  $\geq$ 2 miało 73% badanych osób; 3) w badaniu PIX301 jedynie 54% chorych stosowało wcześniej rytuksymab, natomiast w badaniu JULIET zdecydowana większość.

Badanie/populacja/ typ badania	Liczba pacjentów z DLBCL	Interwencja	Mediana OS (95% CI)	Mediana PFS (95% CI)	ORR (%; n/N)	CR (%; n/N)	AEs $\geq 3$ stopnia / najczęściej raportowane
<b>Piksantron (PIX)</b>							
<b>Pettengell 2012</b> Pacjenci z r/r DLBCL Badanie RCT	PIX=70	Piksantron	10,2 (6,4; 15,7)	5,3 (2,3; 6,2)	28/70 (40%)	14/70 (20%)	Bd / neutropenia, leukopenia
<b>Eyre 2016</b> Pacjenci z r/r DLBCL Retrospektywne, jednoramiennie, badanie obserwacyjne	92		3,4 (2,7; 4,5)	2,0 (1,5; 2,4)	19/80 (24%)	8/80 (10%)	Bd / gorączka neutropeniczna, infekcje
<b>Sancho 2020</b> Pacjenci z r/r DLBCL Retrospektywne, jednoramiennie, badanie obserwacyjne	79		4,0 (3,6; 4,4)	2,8 (2,1; 3,6)	22/76 (29%)	10/76 (13,2%)	46,8% / Neutropenia, trombocytopenia

Skróty: bd – brak danych, OS – przeżycie całkowite, DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B, PIX - piksantron

Dodatkowo ze względu na fakt, iż obecnie w Agencji we wnioskowanym wskazaniu oceniana jest również inna terapia z wykorzystaniem modyfikowanych limfocytów T (CAR-T) tj. lek Yescarta (aksykabtagen cyloleucel, AXI), analitycy Agencji zdecydowali się również przedstawić poglądowo wyniki najważniejszych punktów końcowych dla obu terapii. Wyniki skuteczności produktu leczniczego Yescarta przedstawiono w oparciu o publikacje Locke 2018 (badanie ZUMA-1) oraz Oluwole 2020 (praca w której przedstawiono porównanie pośrednie metodą MAIC pomiędzy TIS a AXI). Porównanie obu terapii utrudniają jednak różnice w badaniach, np. w: populacji, rodzaju chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii pomostowej, czasie, który upłynął od leukaferazy do infuzji TIS lub AXI czy w skalach ocen przyjętych w celu określenia stopnia nasilenia analizowanych AEs.<sup>2</sup>

**Tabela 31. Poglądowe zestawienie wyników głównych punktów końcowych dla wnioskowanej terapii i aksykabtagen cyloleucelu (badania JULIET, A2101J i ZUMA-1)**

Punkt końcowy	TIS		AXI
	Badanie JULIET	Badanie A2101J	Badanie ZUMA-1
<b>Mediana okresu obserwacji</b>	19,3 mies./40,3 mies.	28,6 mies.	39,1 mies.
<b>Liczba pacjentów</b>	115	14	101
<b>mediana OS</b>	11,1 (6,6; 23,9)	22,2 (bd)	25,8 (12,8; NE)
<b>mediana PFS</b>	2,9 (2,2; 4,2)	3,2 (0,9; ne)	5,9 (3,3; 15,0)
<b>ORR</b>	60/115 (52,2%)	Bd	75/101 (74%)
<b>CR</b>	44/115 (38,3%)	6/14 (43%)	55/101 (54%)
<b>Zgony</b>	53/111 (48%)*	Bd	54/108 (50%)
<b>AE <math>\geq 3</math>. stopnia</b>	99/111 (89%)*	Bd	106/108 (98%)
<b>CRS ogółem</b>	64/111 (58%)	16/28 (57%)	100/108 (93%)

\* dla okresu obserwacji 13,9 mies.

\*\* dla okresu obserwacji 27,1 mies.

<sup>2</sup> pomiędzy badaniem JULIET (dla tisagenlecleucelu) a badaniem ZUMA-1 (dla aksykabtagen cyloleucelu) istnieją różnice w populacjach. W próbie JULIET 79% to chorzy z DLBCL, 19% z TFL, pozostałe 2% nieokreśleni, natomiast badanie ZUMA-1 obejmowało ponadto pacjentów z PMBCL, która to grupa pacjentów nie była włączana do badania JULIET). Dodatkowo w badaniu JULIET dopuszczone było stosowanie chemioterapii pomostowej, której stosowanie nie było dopuszczone w badaniu ZUMA-1. W obu badaniach zastosowano odmienne dawkowanie chemioterapii limfodeplecyjnej.

^ zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia

Skróty: CRS – zespół uwalniania cytokin, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, AE – zdarzenia niepożądane, TIS – tisagenlecleucel, AXI - aksykabtagen cytoleucel, BD – brak danych, NE – nie do oszacowania

W przeprowadzonym przez autorów publikacji Oluwale 2020 porównaniu metodą MAIC wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI względem TIS w przeżyciu całkowitym zarówno od momentu leukaferazy (HR = 0,61; 95%CI: 0,52; 0,73) jak i od momentu infuzji CAR-T (HR = 0,51; 95%CI: 0,31; 0,83). Różnica pomiędzy porównywanymi terapiami w średnim przeżyciu w 36-miesięcznym okresie obserwacji wyniosła wśród pacjentów poddanych leukaferazie i infuzji CAR-T odpowiednio 9,4 miesiąca oraz 7,2 miesiąca.

Wyniki analizy MAIC wykazały również, że zastosowanie AXI w porównaniu z TIS wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności terapii genowej z użyciem produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przeprowadzono analizę koszty-konsekwencje.

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Kymriah (tisagenlecleucel) porównano z terapią ratunkową tj. najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii wskazanymi przez ekspertów klinicznych: (R)-IVE oraz (R)-Gem-Ox. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego możliwe jest wyłącznie jedno podanie tisagenlecleucelu.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta.

##### Horyzont czasowy

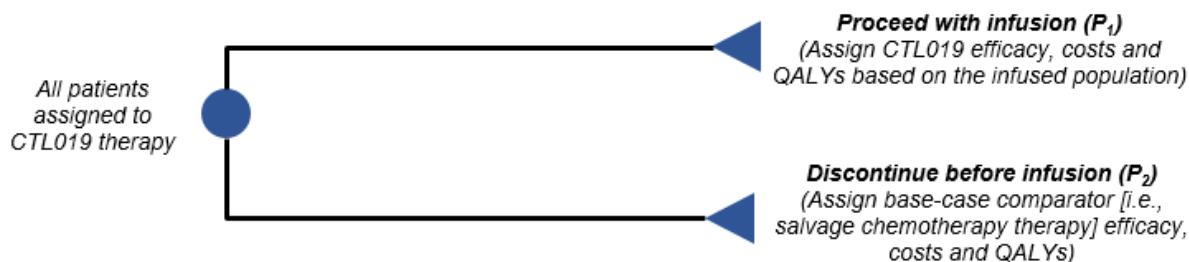
Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zakładając że górna granica wieku pacjentów wyniesie 100 lat. Średni wiek pacjentów wchodzących do modelu wyniósł 54 lata.

##### Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa wyniosła 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

W ramach AE wykorzystano model decyzyjny Markowa ( [redacted] ). [redacted] Struktura drzewa decyzyjnego w modelu posłużyła do określenia odsetka pacjentów przypisanych początkowo do interwencji, którzy rzeczywiście otrzymali analizowaną terapię. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali terapię tisagenlecleucelem (P1 na wykresie poniżej) wyniósł 68,9%.



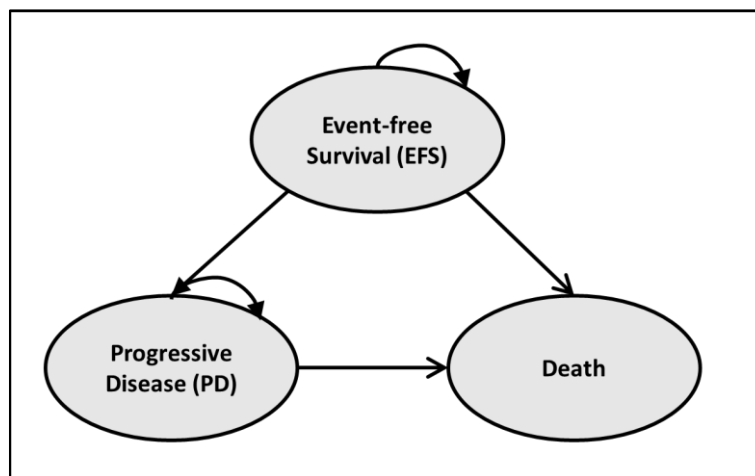
**Rysunek 3. Struktura drzewa decyzyjnego w modelu ekonomicznym (źródło: analiza wnioskodawcy)**

W modelu wykorzystano analizę przeżycia PartSA (ang. partitioned survival analysis). PartSA umożliwia bezpośrednie wyznaczanie rozkładu pacjentów w poszczególnych stanach w każdym cyklu w oparciu o przebieg funkcji przeżycia.

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia (struktura na rysunku poniżej):

- Event free Survival (EFS) – stan określony jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego ze zdarzeń: śmierci, nawrotu choroby lub niepowodzenia leczenia. Wszyscy pacjenci zaczynają na początku modelu w stanie EFS. Proporcja pacjentów w stanie zdrowia EFS w kolejnych cyklach modelu została wyznaczona dzięki zastosowaniu równań dla krzywej EFS dla interwencji oraz komparatora;
- Progression Disease (PD) – w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy doświadczyli progresji lub nawrotu choroby. Rozkład chorych w stanie PD wyznaczono, jako różnicę pomiędzy proporcją żyjących pacjentów (krzywe OS), a proporcją pacjentów w stanie EFS.
- Zgon (ang. Death) – stan terminalny.

Długość cyklu w modelu wniosła 1 miesiąc.



**Rysunek 4. Struktura modelu (źródło: analiza wnioskodawcy)**

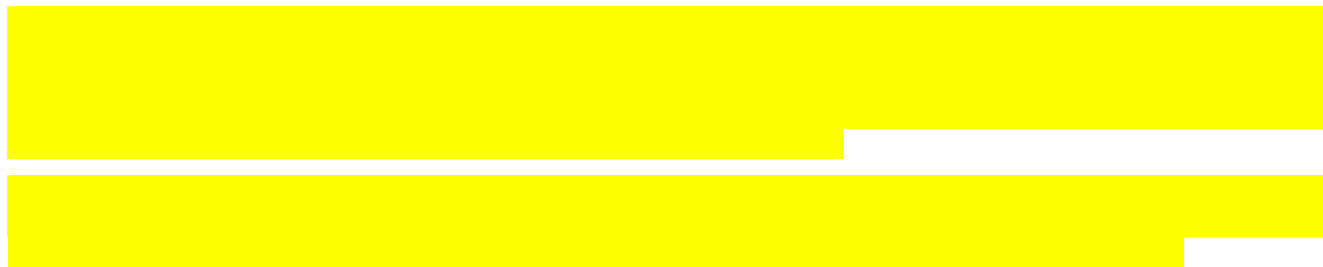
### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące parametrów wykorzystanych w analizie CUA wnioskodawcy.

#### Skuteczność kliniczna

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w modelu stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), oszacowane w oparciu o analizę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń oraz ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem.

Przeżycie całkowite (OS)

Następnie zgodnie z wynikami badania Maurer 2014, chorym którzy przeżyli 2 lata (tj. 24 miesiące) w stanie EFS, zarówno w ramieniu leku Kymriah jak i w ramieniu komparatora, przypisano prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej z dodatkową korektą standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (SMR) na poziomie 1,18.

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w modelu. Krzywa niebieska oznaczona CTL019 przedstawia przeżycie całkowite w ramieniu leku Kymriah.



**Rysunek 5. Krzywe przeżycia całkowitego dla poszczególnych terapii (źródło: model wnioskodawcy)**

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Następnie zgodnie z wynikami badania Maurer 2014 przyjęto, że chorzy którzy pozostali przy życiu 2 lata od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone” stąd po 24 miesiącach następuje stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w modelu. Krzywa niebieska oznaczona CTL019 przedstawia przeżycie wolne od progresji w ramieniu leku Kymriah.





**Rysunek 6. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dla poszczególnych terapii (źródło: model wnioskodawcy)**

#### Pozostałe parametry kliniczne

W modelu uwzględniono ponadto możliwość późniejszego przeprowadzenia przeszczepienia auto/allo-HSCT po początkowej fazie leczenia. Korzyść dotyczącą skuteczności HSCT uwzględniono w estymacji krzywych EFS i OS. Z danych w modelu wynika, że możliwość przeprowadzenia przeszczepienia uwzględniono zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Częstość przeprowadzenia przeszczepień w ramieniu Kymriah wyniosła 5,22% dla allo-HSCT oraz 0,87% dla auto-HSCT (wyniki badania JULIET), a w ramieniu komparatora wyniosła 7,55% dla allo-HSCT oraz 21,22% dla auto-HSCT (wyniki badania CORAL).

W modelu uwzględniono również częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, które wystąpiły z częstością >5% w badaniu JULIET (ramię Kymriah) oraz w badaniu Corazzelli 2009 (ramię chemioterapii ratunkowej). W badaniu Corazzelli 2009 raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z DLBCL leczonych schematem z wykorzystaniem rytuksymabu oraz gemcytabiny. Szczegóły przedstawiono w Tabeli 37.

Pozostałe parametry kliniczne użyte w modelu przedstawiono poniżej.

**Tabela 32. Pozostałe parametry kliniczne wykorzystane w AE wnioskodawcy**

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Wiek początkowy [lata]	54,0 (SD=13,1)	charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania JULIET
Odsetek kobiet	38,3 % (SD=5%)	
Średnia powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,91 (SD=0,3)	
Średnia masa ciała	78,5 kg (SD=20,4)	

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

#### **Uwzględnione koszty**

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- leków – wnioskowanej interwencji i leków stosowanych w ramach chemioterapii,
- przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz koszty dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepie;
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- diagnostyki i monitorowania leczenia.

#### Koszt produktu Kymriah





Kategoria kosztu	Uwzględnione parametry i wysokość kosztu			Źródło

\* Fludarabina w postaci roztworu do wstrzykiwań była dostępna w refundacji w ramach chemioterapii do końca sierpnia 2019 roku. Aktualnie brak refundowanych produktów zawierających fludarabinę umożliwiającą przeprowadzenie infuzji dożyłnej, niemniej w ramach opracowania wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe koszty z perspektywy świadczeniodawcy poprzez przyjęcie kosztu realnego na poziomie około 73,68 PLN / opakowanie (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku).

\*\*w oszacowaniach uwzględniono, iż powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,91m<sup>2</sup> i uwzględniono jedynie rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ

#### Koszty komparatora

Na koszt stosowania komparatora będzie się składał: koszt leków (uwzględniono koszt dwóch schematów chemioterapii: (R)-Gem-Ox stosowany przez 6 cykli po 14 dni i (R)-IVE stosowany przez 3 cykle po 21 dni), koszt podania leków oraz koszt monitorowania i diagnostyki pacjentów leczonych terapią ratunkową. Przyjęte w AE wartości powyższych kosztów przedstawiono poniżej.

Tabela 35. Koszty związane ze stosowaniem chemioterapii ratunkowej

Kategoria kosztu	Uwzględnione parametry i wysokość kosztu				Źródło
	Substancja czynna	Schemat dawkowania i liczba infuzji na cykl	Cena za opakowanie/liczba opakowań na infuzję*	Całkowity koszt leków na cykl	
Koszt schematu R-Gem-Ox (założono stosowanie przez 50% pacjentów)	Gemcitabinum	1000 mg/m <sup>2</sup> / raz w drugim dniu cyklu	219,55 PLN / 0,96 op.	4 494,83 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r., dane DGL NFZ o średnim koszcie rozliczania wybranych substancji czynnych w chemioterapii w roku 2019
	Oxaliplatinum	100 mg/m <sup>2</sup> / raz w drugim dniu cyklu	57,71 PLN / 0,96 op.		
	Rituximabum	375 mg/m <sup>2</sup> / raz w pierwszym dniu cyklu	122,61 PLN / 3,58 op.		
Koszt schematu (R)-IVE (założono stosowanie przez 50% pacjentów)	Ifosfamidum	3000 mg/m <sup>2</sup> / jedna infuzja dziennie w dniach 1-3 cyklu	219,55 PLN / 2,87 op.	6 498,48 PLN	
	Etoposidum	200 mg/m <sup>2</sup> / jedna infuzja dziennie w dniach 1-3 cyklu	57,71 PLN / 0,96 op.		
	Epirubicini hydrochloridum	50 mg/m <sup>2</sup> / raz w pierwszym dniu cyklu	122,61 PLN / 0,96 op.		
	Rituximabum	375 mg/m <sup>2</sup> / raz w pierwszym dniu cyklu	603,87 PLN / 3,58 op.		
Koszt podania leku w ramach chemioterapii ratunkowej	Świadczenie		Koszt świadczenia		bd
	5.08.05.0000173 podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii		108,16 PLN		
Koszt monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu		koszt wizyty 129,00 PLN (założono 4 wizyty rocznie w latach 1-5,		Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ

Kategoria kosztu	Uwzględnione parametry i wysokość kosztu		Źródło
schematem ratunkowym		1 wizyta rocznie w 6. roku i kolejnych latach)	Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r.

\*w oszacowaniach uwzględniono, iż powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,91m<sup>2</sup> i uwzględniono jedynie rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ

### Pozostałe koszty

Innymi kosztami uwzględnionymi w AE są: koszt przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, koszt leczenia paliatywnego w stanie progresji oraz koszt zdarzeń niepożądanych. Powyższe koszty zaprezentowano w tabelach poniżej.

**Tabela 36. Koszt przeszczepienia oraz leczenia paliatywnego i w stanie progresji**

Kategoria kosztów	Uwzględnione parametry i wysokość kosztu			Źródło
Koszt przeszczepienia HSCT	Definicja	Koszt świadczenia		Wycena punktowa na podstawie zarządzenia nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.,\
	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	55 702,00 PLN		
	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych	228 370,20 PLN		Wycena punktowa na podstawie zarządzenia nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., uwzględniono medianę czasu hospitalizacji na podstawie statystyk NFZ JGP za 2018 r. w ramach grup S22 oraz S23 oraz częstość typów przeszczepień w 2018 r. wg danych NFZ
	Procedura doboru niespokrewnionych dawców szp ku	14 000,00 PLN		analiza ekonomiczna do zlecenia MZ 052/2017 dla leku Trisenox; częstość typów przeszczepień w 2018 r. wg danych NFZ
	Monitorowanie oraz leczenie dodatkowe w pierwszym roku po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT	41 111 PLN		analizą ekonomiczną do zlecenia 104/2016 dla leku Iclusig
Koszt leczenia w stanie progresji	Świadczenie	Koszt za osobodzień / liczba dni opieki	Koszt łączny na cykl	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r.
	Świadczenia w hospicjum domowym	56,19 PLN / 30,42 dni	1 709,11 PLN	
Koszt leczenia paliatywnego	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	342,76 PLN / 30,42 dni	10 425,59 PLN*	

\*uwzględniono wyłącznie w ostatnim miesiącu życia

**Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich koszt dla NFZ**

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania		Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN]	Uwagi/źródło danych*
	Kymriah	Chemioterapia ratunkowa		
Anemia	38,30%	3,95%	5 216,43	AE do zlecenia 20/2018
Anoreksja	0,00%	8,83%	3 240,00	30 dni żywienia dojelitowego EN (108 punktów/osobodzień), statystyka JGP NFZ
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	22,60%	0,00%	27 489,94	Średnio 8,5 dni na oddziale intensywnej terapii; statystyka JGP NFZ
Biegunka	0,90%	5,36%	3 353,00	AE do zlecenia 186/2017
Zmęczenie	6,10%	0,00%	245,76	AWA OT.4351.30.2017
Neutropenia z gorączką	16,50%	0,00%	2 503,47	AE do zlecenia 131/2017

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania		Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN]	Uwagi/źródło danych*
	Kymriah	Chemioterapia ratunkowa		
Hypokalemia	8,70%	0,00%	271,00	AWA OT.4351.30.2017
Hipofosfatemia	13,00%	0,00%	2 832,80	AE do zlecenia 131/2017
Niedociśnienie	8,70%	0,00%	0,00	Parametr kliniczny
Infekcja	0,00%	12,65%	1 924,00	AE do zlecenia 198/2014
Neutropenia	20,00%	48,58%	3 470,91	AWA OT.4351.21.2016
Zmniejszenie liczby neutrofilii	33,90%	0,00%	0,00	Parametr kliniczny
Zmniejszenie liczby płytek krwi	27,80%	0,00%	0,00	Parametr kliniczny
Gorączka	5,20%	0,00%	1 594,00	S55F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż., statystyka JGP NFZ
Zapalenie jamy ustnej	0,00%	6,56%	1 924,00	(infekcja) AE do zlecenia 198/2014
Trombocytopenia	12,20%	20,54%	2 858,17	AWA OT.4351.21.2016
Wymioty	0,00%	9,88%	714,33	(nudności) AE do zlecenia 186/2017
Zmniejszenie liczby białych krwinek	32,20%	0,00%	0,00	Parametr kliniczny
Średni koszt leczenia zdarzenia niepożądanego**			Kymriah – 10 192,17 PLN terapia ratunkowa – 3 392,19 PLN	

\* W przypadku zmniejszonej liczby limfocytów lub wzrostu aktywności lipazy przyjęto koszt 0,00 PLN. W zakresie pozostałych parametrów klinicznych postąpiono analogicznie i odstąpiono od przypisywania dodatkowych kosztów leczenia (tj. parametr kliniczny często związany z prowadzonym leczeniem, lecz niegenerujący dodatkowych kosztów w ramach hospitalizacji).

\*\* Obliczono jako średni koszt ważony częstością występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Skróty: AWA – analiza weryfikacyjna Agencji, AE – analiza ekonomiczna

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy zaprezentowano w rozdziale 1.3 AE wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej.

**Tabela 38. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło/uwagi
Stan EFS	0,805 (SE=0,018)	AE do zlecenia 149/2016
Stan PD	0,618 (SE = 0,056)	
Spadek użyteczności związany z terapią tisagenlecleucelem i terapią ratunkową	-0,15	za autorami modelu, na podstawie Guadagnolo 2006 (przez okres 28 dni w ramieniu Kymriah oraz przez okres 79 dni w ramieniu terapii ratunkowej)
Spadek użyteczności związanych z przeszczepieniem HSCT	-0,30	za autorami modelu, na podstawie Guadagnolo 2006 (spadek użyteczności przez okres 1 roku)
Spadek użyteczności na czas pobytu w OAiIT z powodu CRS i innych zdarzeń niepożądanych	0,00	za autorami modelu (przez okres 8,5 dnia z powodu CRS, przez okres 0,9 dnia leczenia innych zdarzeń niepożądanych w ramieniu Kymriah)

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, PD – progresja choroby, OAiIT – oddział anestezjologii i intensywnej terapii, CRS – zespół uwalniania cytokin

## Compliance

Zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora przyjęto 100% *compliance*, ze względu na fakt, iż terapie podawane są w warunkach szpitalnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych rozdziałach zostaną zaprezentowane wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania leku Kymriah z chemioterapią ratunkową z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Kymriah	Chemioterapia ratunkowa
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	5,32	2,44
Efekt inkrementalny [QALY]	2,88	
ICUR [PLN/QALY]		

Skróty: QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years), ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Kymriah w miejsce chemioterapii ratunkowej jest droższe i skuteczniejsze: koszt inkrementalny wyniósł [redacted] a dodatkowy efekt 2,88 lat życia skorygowanych o jakość. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

Zdaniem analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wariantu podstawowego w rzeczywistości są wariantem analizy wrażliwości uwzględniającym [redacted] zgodną z założeniami analizy podstawowej. Przy uwzględnieniu [redacted] zmieniają się nieznacznie (koszt inkrementalny wyniósł [redacted], dodatkowy efekt wyniósł 2,88 lat życia skorygowanych o jakość, ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy oszacowano cenę zbytu netto produktu leczniczego Kymriah, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia chemioterapii ratunkowej przez terapię lekiem Kymriah jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, aktualnego do dnia 30 października 2020 r. Tak oszacowana progowa cena zbytu netto leku Kymriah wyniosła [redacted] i była [redacted]. Z uwagi, iż aktualny próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY<sup>3</sup> analitycy Agencji przedstawili własne oszacowania progowej ceny zbytu netto w rozdziale 5.3.4.

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu tym samym **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca jako cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 przedstawił cenę zbytu netto produktu Kymriah, przy której współczynnik CUR dla interwencji jest nie wyższy niż współczynnik CUR dla komparatora. Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 „*musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”. [Ustawa o refundacji] Ponieważ

<sup>3</sup> Zgodnie z Komunikatem Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.



powyższe obliczenia wnioskodawcy są niewłaściwe, przeprowadzono obliczenia własne Agencji w tym zakresie w rozdziale 5.3.4.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Model ekonomiczny umożliwia przeprowadzenie szeregu deterministycznych analiz wrażliwości, natomiast wnioskodawca w swoim dokumencie odniósł się jedynie do wyników AE przy [redacted] dla przeżycia całkowitego, wieku pacjentów oraz braku dyskutowania (najważniejszych w ocenie wnioskodawcy). Poniżej przedstawiono wyniki wariantów analizy wrażliwości wskazanych przez wnioskodawcę oraz wybranych przez analityków Agencji. Dodatkowo przedstawiono wykres tornado wygenerowany w modelu analizy uwzględniający 20 scenariuszy analizy wrażliwości o największym wpływie na ICUR.

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej dla porównania Kymriah z chemioterapią ratunkową ma:

- przyjęcie wieku pacjentów rozpoczynających leczenie na poziomie 76 lat ([redacted])
- przyjęcie wyniku porównania Kymriah vs chemioterapia ratunkowa w zakresie przeżycia całkowitego na poziomie [redacted] ([redacted])
- przyjęcie stóp dyskontowych na poziomie 0% ([redacted])
- przyjęcie wieku pacjentów rozpoczynających leczenie na poziomie 22 lat ([redacted])

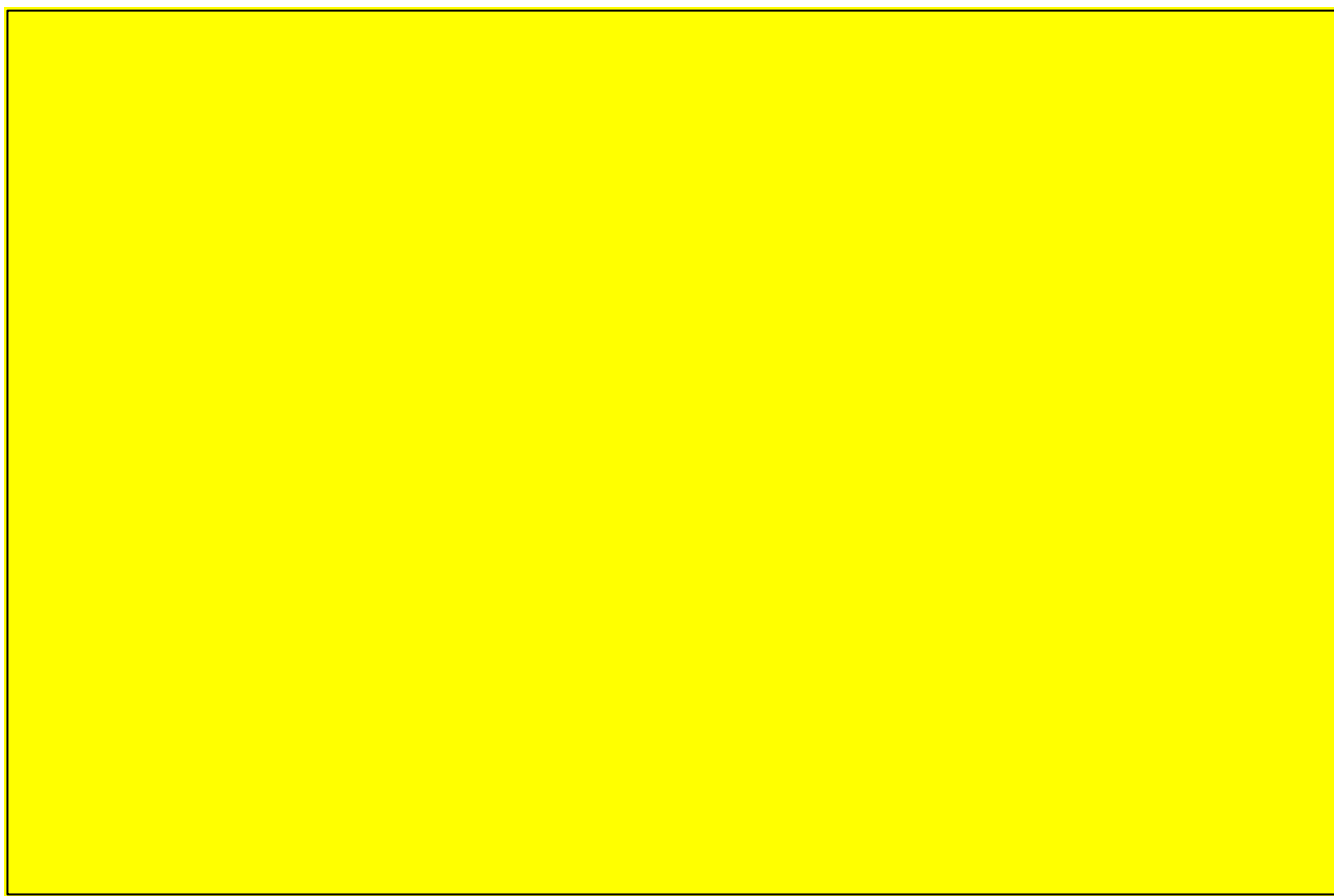
Scenariusz dotyczący zmiany o  $\pm 25\%$  kosztów stosowania terapii lekiem Kymriah, przedstawiony na wykresie, ale nie wskazany w tabeli, uwzględnia zmianę kosztu leku Kymriah, podania Kymriah, hospitalizacji związanej z terapią Kymriah oraz przebywania na oddziale OAiT z powodu leczenia zdarzeń niepożądanych, a na jego wartość najbardziej wpływa koszt leku. Z uwagi na łączne ocenianie wpływu zmiany poszczególnych parametrów, małe prawdopodobieństwo objęcie refundacją leku po cenie droższej niż wnioskowana oraz brak danych co do poziomu obniżenia ceny leku przez wnioskodawcę powyższy scenariusz nie został przedstawiony dodatkowo w tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawione w tabeli poniżej oraz na wykresie poniżej wskazują, że dla wszystkich wartości testowanych parametrów uzyskany [redacted]

**Tabela 40. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE**

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana procentowa względem sc. podstawowego*
Scenariusz podstawowy (wg wnioskodawcy)	[redacted]	[redacted]
Minimalna wartość parametru HR dla OS interwencja vs komparator [redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalna wartość parametru HR dla OS interwencja vs komparator [redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny wiek początkowy pacjentów – 22 lata	[redacted]	[redacted]
Maksymalny wiek początkowy pacjentów – 76 lat	[redacted]	[redacted]
Dane dotyczące długoterminowego przeżycia pacjentów z DLBCL za badaniem Maurer 2014 zaimplementowane po 3 latach od rozpoczęcia leczenia	[redacted]	[redacted]
Dane dotyczące długoterminowego przeżycia pacjentów z DLBCL za badaniem Maurer 2014 zaimplementowane po 5 latach od rozpoczęcia leczenia	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy: 30 lat	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy: 20 lat	[redacted]	[redacted]
Dyskontowanie kosztów 0% i efektów 0%	[redacted]	[redacted]

\*w ocenie analityków Agencji wynik wariantu podstawowego wnioskodawcy przedstawia de facto wynik analizy wrażliwości [redacted] jednakże z uwagi na niewielki wpływ zmiany [redacted] na wynik analizy w tabeli przedstawiono procentową zmianę ICUR względem wariantu podstawowego wnioskodawcy i nie przeprowadzono własnych obliczeń

**Rysunek 7. Diagram Tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości (źródło: analiza wnioskodawcy)**Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono następujące parametry: skuteczność w zakresie OS i PFS wartości użyteczności dla EFS i stanu progresji choroby (PD), wartość spadku użyteczności związanej z prowadzoną terapią oraz wartość spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, elementy związane z HSCT (współczynnik późniejszego HSCT dla komparatora, koszt HSCT, wartość spadku użyteczności związanej z zastosowaniem HSCT), elementy składające się na koszt monitorowania oraz opieki paliatywnej, charakterystykę pacjentów, koszt przed podaniem Kymriah (koszt leków i ich podania do leczenia mającego na celu zmniejszenie liczby limfocytów, koszt hospitalizacji mającej na celu zmniejszenie liczby limfocytów), koszt leczenia (koszt leków i ich podania, koszt hospitalizacji), koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, standaryzowany wskaźnik umieralności u pacjentów z DLBCL o długoterminowym wskaźniku przeżycia.

Przy przyjętym w modelu wnioskodawcy progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej leku Kymriah wyniosło [redacted]. Poniżej przedstawiono wykresy punktowe *scatter plot* przedstawiające rozrzut wyników w poszczególnych symulacjach. Ze względu na nieaktualną wartość progu opłacalności przyjętą w analizie wnioskodawcy – w rozdziale 5.3.4 przedstawiono oszacowania własne w powyższym zakresie.

## Rysunek 8. Wykresy scatterplot dla porównania Kymriah z chemioterapią ratunkową



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wykonano porównanie z wielolekowymi schematami chemioterapii ratunkowej. W ocenie analityków Agencji należałoby wykonać porównanie również z piksantronem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę użyteczności kosztów. Dodatkowo przedstawiono analizę konsekwencji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej najprawdopodobniej byłyby zbliżone do wyników uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Ocena skuteczności technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykonana w oparciu o przegląd systematyczny. Jednakże w ramach przeglądu nie odnaleziono badań typu head-to-head, ani badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywotni horyzont czasowy (46 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Wartości użyteczności zaczerpnięto z AE do zlecenia 149/2016 w BIP Agencji dla leku Pixuvri w populacji z opornym i/lub nawrotowym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B. W ramach powyżej AE dnia 18.01.2016 przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności. Wnioskodawca nie przeprowadził kontrolnego wyszukiwania pod kątem bardziej aktualnego przeglądu systematycznego użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizach wykorzystano wartości użyteczności z badania Soini 2011 oraz dekrementy użyteczności za autorami modelu. Nie poszukiwano alternatywnych zestawów użyteczności mimo, iż w modelu są zestawione również inne wartości użyteczności dla analizowanych stanów stosowane w AE dla NICE. W ramach analizy jednokierunkowej oraz PSA testowano wartości użyteczności zgodnie z zakresem 95%CI lub $\pm 25\%$ wartości bazowej.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 46-47 analizy ekonomicznej):

- ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu kosztów leczenia w przypadku niepowodzeniu prowadzonej terapii ratunkowej i tym samym braku możliwości przeprowadzenia przeszczepu (wymagane dodatkowe hospitalizacje i próba alternatywnego leczenia kolejnymi cyklami chemioterapii). Zastosowane podejście w sposób istotny minimalizuje koszty po stronie komparatora z uwagi na większe prawdopodobieństwo braku osiągnięcia remisji choroby w przypadku schematów ratunkowych.

#### Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy HSCT po chemioterapii ratunkowej wykonuje się u 28,8% pacjentów, u pozostałych pacjentów w przypadku progresji po chemioterapii III linii stosuje się leczenie paliatywne. Zdaniem analityków Agencji z uwagi na krótkie przeżycie pacjentów, u których można zastosować wyłącznie chemioterapię w III linii leczenia DLBCL, koszty kolejnych chemioterapii, możliwych do zastosowania wyłącznie u części pacjentów, nie wpłynęłyby istotnie (jak wskazuje wnioskodawca) na koszt komparatora.

Ponadto w modelu nie uwzględniono również innych terapii, oprócz HSCT u 6,1% pacjentów, które być może będą konieczne do zastosowania po terapii lekiem Kymriah np.: terapii stosowanych w przypadku niepowodzenia terapii Kymriah lub terapii stosowanych w celu podtrzymania aktywności komórek CAR-T. Tym samym również po stronie interwencji mogą być generowane dodatkowe koszty, których model nie uwzględnia.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Autorzy modelu założyli, że pacjenci u których nie wystąpił nawrót choroby po 2 latach będą charakteryzowali się śmiertelnością zgodną z obserwowaną w populacji ogólnej z korektą standaryzowanym wskaźnikiem umieralności (SMR) na poziomie 1,18. Należy wskazać, że założenie dotyczące wyleczenia pacjentów z DLBCL, którzy przeżyli 2 lata po terapii co najmniej III linii oraz przyjęcie w tej grupie stałego ryzyka zgonu bliskiego obserwowanemu w populacji ogólnej jest wysoce wątpliwe. Ponadto warto wspomnieć, że badanie Maurer 2014, które ma uprawdopodobniać to założenie, nie dotyczy pacjentów leczonych CAR -T, odnosi się natomiast do pacjentów po pierwszej linii leczenia, czyli mniej przeleczonych niż pacjenci z populacji docelowej. Tym samym prognoza przebiegu choroby u pacjentów z populacji docelowej przeprowadzona w ramach AE wiąże się z dużą niepewnością. Ponadto w jednokierunkowej analizie wrażliwości nie testowano wpływu zmiany SMR na wynik AE.

- odsetki pacjentów, u których po zastosowaniu leku Kymriah lub chemioterapii ratunkowej będą w rzeczywistości przeprowadzane HSCT mogą odbiegać od przyjętych w analizie. Przyjęte odsetki dla obu terapii pochodzą z badań klinicznych, JULIET dla chorych leczonych CAR-T i CORAL dla chorych poddanych terapii ratunkowej, i wynoszą 6,1% dla ramienia Kymriah i 28,8% dla ramienia chemioterapii ratunkowej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 46-47 analizy ekonomicznej):

- podstawowym ograniczeniem jest wyznaczenie przeżycia całkowitego dla ramienia komparatora na danych z badania CORAL, w którym to odpowiedź na leczenie ORR oscylowała w zakresie 40%, co stoi w wyraźnej sprzeczności [redacted] wskazujących na praktycznie znikomy ORR i przeżycie w rozważanej populacji docelowej chorych z DLBCL kwalifikujących się do programu lekowego Kymriah. Tym samym prawdopodobne jest znaczące przeszacowanie efektu terapeutycznego w ramieniu komparatora;
- (...) brak uwzględnienia rzeczywistej efektywności komparatora. [redacted] efektywność aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych u chorych, u których klinicyści chcieliby zastosować Kymriah jest na bardzo niskim poziomie, co potwierdzają również wyniki dla subpopulacji chorych z badania CORAL z IPI>2 (Międzynarodowy Indeks Progностyczny chłoniaków nieziarniczych): OS po 12 miesiącach tylko 6,4% (vs 41,3% w grupie niskiego ryzyka IPI 0-2). Uwzględnienie w modelu ekonomicznym realnych efektów terapii z użyciem schematu ratunkowych z badania CORAL doprowadziłoby do znaczącej poprawy wyników analizy (tj. współczynnik ICUR w granicach prognozy opłacalności);
- prawdopodobne niedoszacowanie efektu zdrowotnego dla interwencji, gdyż zgodnie z badaniem JULIET oraz oszacowaniami autorów modelu w przypadku zastosowanego leczenia Kymriah wskaźnik wartości użyteczności w grupie pacjentów uzyskujących remisję w sposób istotny wzrastał z poziomu 0,83 po 3 miesiącach do 0,89 po 24 miesiącach;
- prawdopodobny poziom jakości życia pacjentów po kilku liniach leczenia chemioterapią wraz z uwzględnieniem przeszczepów auto/alloSCT może być znacznie niższy niż wynikałoby to z przyjętych wartości dla komparatora.

#### Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w powyższych punktach wskazuje na zły dobór danych wykorzystanych w modelu ekonomicznym w zakresie skuteczności komparatora oraz wartości użyteczności. Jest to zastanawiające biorąc pod uwagę fakt, że [redacted]. Tym samym wnioskodawca miał możliwość wprowadzenia zmian, które w jego ocenie lepiej oddawałyby obecną sytuację pacjentów z populacji docelowej, jeśli dysponuje dowodami z tego zakresu. Ponadto warto nadmienić, że wszelkie niepewności związane z danymi wejściowymi mogą być testowane w ramach analizy wrażliwości. Testowane przez wnioskodawcę zmiany wartości HR dla parametrów skuteczności oraz zmiany wielkości użyteczności nie wpłynęły na zmianę wnioskowania z analizy. W ocenie Agencji wszelkie wątpliwości co do wartości przyjętych w modelu należałoby przetestować w analizie wrażliwości.

Dodatkowo, nie wiadomo z czego miałyby wynikać nieadekwatność wyników badania CORAL względem wyników obserwowanych w praktyce klinicznej – z różnic pomiędzy skutecznością eksperymentalną a praktyczną, co równie dobrze jak komparatora może dotyczyć interwencji ocenianej, czy np. braku reprezentatywności populacji ([redacted]) czy interwencji stosowanej w badaniu CORAL do polskiej praktyki klinicznej. Wnioskodawca nie przedstawił dyskusji w tym zakresie, ale wskazuje to na brak dobrej jakości materiałów pozwalających na wiarygodne porównanie interwencji i komparatora i oszacowanie osiągniętej wartości dodanej, nie wydaje się natomiast uprawnione wyciąganie wniosków, że „użycie realnych efektów terapii z użyciem schematu ratunkowych z badania CORAL doprowadziłoby do znaczącej poprawy wyników analizy (tj. współczynnik ICUR w granicach prognozy opłacalności)”, ponieważ dla interwencji wnioskodawca również nie używa „realnych efektów terapii”.

**Komentarz analityków Agencji:**

- [redacted] Warto pamiętać, że najbardziej wiarygodnej oceny wielkości dodatkowego efektu z zastosowania terapii Kymriah względem chemioterapii ratunkowej u chorych z DLBCL mogą dostarczyć randomizowane badania kliniczne. Następnie potwierdzenia wyniku z badań RCT należałoby poszukiwać w kontrolowanych badaniach obserwacyjnych. W przypadku tak zebranych dowodów prognozowanie o oczekiwanej korzyści jest dość wiarygodne. Natomiast w przypadku porównań pośrednich wiarygodność uzyskanych wyników jest ograniczona i należy bardzo ostrożnie w takim przypadku wnioskować o efektywności leku Kymriah względem chemioterapii standardowej.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- schematy chemioterapii, których skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora nie pokrywają się ze schematami dla których szacowano koszty. W badaniu CORAL stosowano różne terapie ratunkowe jako leczenie III linii (np. schematy ICE-like, DHAP-like, zawierające gemcytabinę, CHOP-like itp.), których podawanie dostosowywano do zaleceń obowiązujących w każdym z krajów i ośrodków biorących udział w badaniu. Natomiast w kosztach chemioterapii ratunkowej uwzględniono wyłącznie schemat R-IVE i R-Gem-Ox, wskazując, że są to najczęściej stosowane schematy wskazane przez czołowych ekspertów w leczeniu DLBCL w Polsce. Niemniej jednak nie można stwierdzić czy w praktyce klinicznej w Polsce uzyskuje się taki sam efekt stosowania chemioterapii ratunkowej jak obserwowany w badaniu CORAL oraz czy uwzględnienie w koszcie chemioterapii ratunkowej wyłącznie 50% udziału R-IVE i 50% R-Gem-Ox w sposób wystarczający odwzorowuje koszt aktualnie ponoszony przez płatnika publicznego na chemioterapię co najmniej III linii pacjentów z DLBCL. Należy jednak wskazać, że wnioskodawca w zakresie kosztów komparatora uwzględnił wyłącznie przedstawicieli terapii ratunkowej tj. R-IVE i R-Gem-Ox powołując się na wyniki badania CORAL, a szczególnie brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi III i kolejnych linii leczenia;

oszacowany koszt realizacji programu dla wnioskowanej technologii [redacted]

- w modelu nie odniesiono się do konieczności stosowania u części pacjentów chemioterapii pomostowej, a tym samym wydaje się, że nie uwzględniono kosztów takiego leczenia. Z danych z badania JULIET wynika, że 92% pacjentów otrzymało terapię pomostową, w tym z rytuksymabem (54%), gemcytabiną (40%), etopozydem (26%), deksametazonem (25%), cisplatyną (19%) i cytarabiną (19%), jak również ibrutynem (9%) i lenalidomidem (7%). Tym samym pominięcie kosztu terapii pomostowej wpływa na zaniżenie kosztów po stronie interwencji, przy uwzględnieniu efektu zdrowotnego;
- w modelu nie uwzględniono wpływu na jakość życia wystąpienia zdarzeń niepożądanych, innych niż prowadzących do pobytu na oddziale intensywnej terapii, w trakcie trwania leczenia. Z jednej strony brak uwzględnienia takiego wpływu zapobiega potencjalnemu podwójnemu naliczaniu obniżenia jakości, gdyż dekrement użyteczności związany z prowadzonymi terapiami jest częściowo uwzględniony na początku terapii lekiem Kymriah i chemioterapią ratunkową i jest zależny od okresu hospitalizacji. Jednak z uwagi na fakt, iż zdarzenia niepożądane występują również w okresach późniejszych (poza okresem hospitalizacji), a jednocześnie występowały częściej w badaniach dotyczących tisagenlecleucelu niż w



badaniach dotyczących komparatora, powyższe może wpływać na zawyżenie osiąganego w ramieniu tisagenlecleucelu QALY;

- w modelu wnioskodawcy przyjęto, że przeprowadzenie HSCT, zarówno allo i auto, wiąże się z rocznym spadkiem użyteczności wynoszącym -0,30. Powyższe założenie może wpływać na obniżenie QALY po stronie komparatora, ze względu na częstsze wykonywanie przeszczepień w tej grupie chorych. Zdaniem analityków Agencji okres obniżenia użyteczności po HSCT wydaje się zbyt długi. Wnioskodawca nie podaje argumentów potwierdzających tak długi wpływ przeprowadzania HSCT na jakość życia pacjentów;
- w analizach wrażliwości dla większości parametrów testowano wartości alternatywne ustalone arbitralnie, nie przedstawiając dla nich uzasadnienia;
- wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych nie zaktualizował analiz względem obowiązującego obecnie prognozy opłacalności;
- odnotowano pewne nieścisłości pomiędzy danymi podanymi w analizie ekonomicznej a danymi widniejącymi w modelu np.: w analizie podano, że 73,4% pacjentów stosuje schemat 1 (fludarabina + cyklofosfamid), natomiast w modelu widnieje wartość 73,91%; w analizie podano, że liczna opakowań fludarabiny i cyklofosfamidu przypadających na jedną infuzję wynosi odpowiednio 0,76 i 2,52, a w modelu widnieje wartość odpowiednio 0,96 i 2,39, jednocześnie koszt terapii fludarabina + cyklofosfamid oszacowany na podstawie powyższych danych jest ten sam. Powyższe nieścisłości nie wpływają jednak istotnie na wynik analizy;
- ponadto odnotowano zmianę kosztu stosowania bendamustyny, oksaliplatyny, rytuksymabu i epirubicyny względem przyjętych w analizie wnioskodawcy. Wprowadzenie nowych cen do modelu spowodowało wzrost ICUR o ok. 1 tys. zł względem wariantu podstawowego.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Wnioskodawca wskazał, że walidacja zewnętrzna nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. Niemniej jednak autorzy modelu przeprowadzili weryfikację przyjętych prognoz w zakresie przeżycia pacjentów, która w ich ocenie wykazała poprawność przyjętych założeń/estymacji

W związku z brakiem raportu z ww. walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.03.2020 r. Odnaleziono 2 opracowania dotyczące porównania terapii lekiem Kymriah względem chemioterapii ratunkowej w populacji chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL. Wyniki obu analiz wskazują, że terapia lekiem Kymriah jest droższa i skuteczniejsza od chemioterapii ratunkowej. Zyskane w wyniku zastosowania Kymriah dodatkowe QALY wyniosło 2,98 w analizie Yang 2018 oraz od 2,14 do 1,04 w analizie Lin 2019. Dla porównania w analizie wnioskodawcy liczba zyskanych QALY wyniosła 2,88 w analizie podstawowej oraz 2,89 w probabilistycznej analizie wrażliwości. Skrócone wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono poniżej.

**Tabela 42. Zestawienie wyników z analiz ekonomicznych odnalezionych przez wnioskodawcę**

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki (Kymriah vs chemioterapia ratunkowa)
Lin 2019	<p><b>Interwencje:</b> terapia CAR T-komórkowa vs axicabtagene ciloleucel vs chemioterapia ratunkowa</p> <p><b>Populacja:</b> dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)</p> <p><b>Technika analityczna:</b> analiza efektywności kosztów (CEA)</p> <p><b>Horyzont:</b> dożywotni</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3,0% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><b>Kraj:</b> Stany Zjednoczone</p>	ICUR tisagenlecleucel vs chemioterapia ratunkowa: \$168 000 - \$337 000 w zależności od wariantu (QALYs: 3,92 – 2,82 u ramieniu Kymriah w zależności od wariantu vs 1,78 w ramieniu chemioterapii ratunkowej)

Publikacja	Metodologia	Główne wyniki (Kymriah vs chemioterapia ratunkowa)
	<b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego <b>Składowe koszty:</b> leki, podanie leków, zdarzenia niepożądane, koszt HSCT i opieka kontrolna	
Yang 2018 (abstrakt)	<b>Interwencje:</b> terapia CAR T-komórkowa vs chemioterapia ratunkowa <b>Populacja:</b> dorośli z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) <b>Technika analityczna:</b> analiza efektywności kosztów (CEA) <b>Horyzont:</b> 20-letni <b>Dyskontowanie:</b> 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych <b>Kraj:</b> Kanada <b>Perspektywa:</b> społeczna <b>Składowe koszty:</b> leki, podanie leków, zdarzenia niepożądane, koszt HSCT i opieka kontrolna	ICUR Tisagenlecleucel vs chemioterapia ratunkowa: \$103 112 (Inkrementalne QALYs: 2,98)

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik k koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

- Cena progowa

W związku z Komunikatem Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, istniała konieczność oszacowania ceny progowej, uwzględniającej powyższą aktualizację tj.: wysokość progu wynoszącą 155 514 PLN (3 x 51 838 zł). W ramach oszacowań własnych przyjęto uśrednioną krzywą parametryczną do wyznaczenia OS dla komparatora (zgodnie z pierwotnymi założeniami wnioskodawcy) oraz aktualne ceny leków za Komunikatem DGL w sprawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2020 r. [Komunikat DGL z 31.12.2020 r.].

Wartość ICUR oszacowana przy powyższych założeniach wyniosła [redacted] i była [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w ramach obliczeń własnych, wyznaczona wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, po uwzględnieniu zaktualizowanej wartości progu wynosi [redacted]

- Cena wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji

Ze względu na nieprawidłowe oszacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w analizie wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie. Przyjmując za wnioskodawcą, że nie ma istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi III i kolejnych linii leczenia cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji należy oszacować względem terapii tańszej tj. R-IVE. Do oszacowań przyjęto przedstawione w punkcie wyżej założenia oraz przyjęto stosowanie w ramach chemioterapii ratunkowej wyłącznie schematu R-IVE. Oszacowana przy powyższych założeniach urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Kymriah nie jest wyższy niż koszt stosowania schematu R-IVE wyniosła [redacted]

- Analiza probabilistyczna – aktualny próg

W ramach aktualizacji wyników analizy probabilistycznej uwzględniono: aktualną wysokość progu, uśrednioną krzywą parametryczną do wyznaczenia OS dla komparatora (zgodnie z pierwotnymi założeniami wnioskodawcy) oraz aktualne ceny leków za Komunikatem DGL z 31.12.2020 r.

Wyniki analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Kymriah stosowany w docelowej populacji pacjentów jest opłacalny kosztowo przy ustawowej wysokości progu opłacalności (155 114 PLN/QALY) w porównaniu z chemioterapią ratunkową wyniosło [redacted]. Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresie poniżej. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej [redacted]

**Rysunek 9. Wykresy scatterplot dla porównania Kymriah z chemioterapią ratunkową (oszacowania własne)****5.4. Komentarz Agencji**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności wprowadzenia do refundacji terapii genowej z użyciem produktu Kymriah u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności i kosztów konsekwencji dla porównania z wybranym komparatorem – chemioterapia ratunkowa (uwzględniono koszty schematów R-IVE oraz R-Gem-Ox oraz skuteczność schematów stosowanych w badaniu CORAL).

Analiza kosztów użyteczności wykazała, że przy uwzględnieniu zaproponowanej ceny produkt leczniczy Kymriah jest droższą i skuteczniejszą opcją terapeutyczną niż chemioterapia ratunkowa.

[Redacted text block]

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości zidentyfikowano parametry w największym stopniu wpływające na wyniki inkrementalne.

[Redacted text block]

Głównym ograniczeniem analizy jest oparcie jej na danych uzyskanych [redacted] brak danych dotyczących długofalowych efektów stosowania terapii CAR-T oraz niepewność co do założenia, że pacjenci którzy przeżyli 2 lata bez nawrotu będą charakteryzowali się śmiertelnością zbliżoną do obserwowanej w populacji ogólnej. Warto również zwrócić uwagę, że schematy chemioterapii, których skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora nie pokrywają się ze schematami dla których szacowano koszty. Dodatkowo nie uwzględniono w ramieniu interwencji kosztów

stosowania chemioterapii pomostowej a koszt diagnostyki w ramach programu lekowego dla leku Kymriah [REDACTED] co może prowadzić do zaniżenia kosztów po stronie wnioskowanej interwencji. Ponadto odsetki pacjentów, u których po zastosowaniu leku Kymriah lub chemioterapii ratunkowej będą w rzeczywistości przeprowadzane HSCT mogą odbiegać od przyjętych w analizie.

Zdaniem analityków Agencji jako komparator w analizach na równi z chemioterapią ratunkową powinien być przyjęty piksantron. Piksantron jest refundowany w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)” w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem nieziarnicznym z limfocytów B, w stanie sprawności wg WHO 0-2 oraz LVEF  $\geq$  45% i bez niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego, po niepowodzeniu 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii.

Ze względu na brak uzupełnienia analiz w tym zakresie przez wnioskodawcę, przeprowadzono uproszczone oszacowanie kosztu stosowania piksantronu dla NFZ. Przyjęto za treścią programu, że dawka piksantronu wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała w postaci infuzji dożylniej podawanej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli. Przyjęto, że AE wnioskodawcy, że powierzchnia ciała wynosi 1,91m<sup>2</sup>. Koszt 1 mg piksantronu przyjęto za Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. na poziomie 64,42 zł. Przy powyższych założeniach koszt dla NFZ stosowania piksantronu przez pełne 6 cykli wyniósł 110 746,28 zł. Należy pamiętać, że wartość ta nie uwzględnia instrumentu dzielenia ryzyka, jeśli taki został przyjęty.

Ponadto na podstawie danych ze strony internetowej statystyki.nfz.gov.pl wynika, że w latach 2017-2019 terapię piksantronem stosowały 93 osoby, a koszt refundacji piksantronu dla NFZ wyniósł 4 326 596,41 zł. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średni koszt terapii 1 pacjenta piksantronem wynosi 46 522,54 zł.

Należy również wskazać, że obecnie w Agencji procedowane jest zlecenie dla drugiej terapii CAR-T zarejestrowanej do stosowania u chorych z DLBCL tj dla leku Yescarta. [REDACTED]

[REDACTED]. Proponowana cena hurtowa brutto leku Yescarta podana we wniosku refundacyjnym wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Dla porównania w przypadku [REDACTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Kymriah w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto czteroletni horyzont czasowy (obejmujący lata 2021-2024).

##### Populacja

Dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego kwalifikujący się do programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” zgodnie z kryteriami włączenia.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Kymriah nie jest refundowany w populacji docelowej ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Kymriah będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

##### Struktura i zmiana w rynku

W analizie założono, że w scenariuszu istniejącym 100% populacji docelowej obecnie stosuje rozważany komparator czyli schematy chemioterapii ratunkowej. W scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej zostaną zakwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego, a więc wnioskodawca w swoich analizach przyjął założenie całkowitego zastąpienia chemioterapii ratunkowej przez produkt Kymriah we wnioskowanej populacji pacjentów w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją.

##### Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną liczebnością populacji pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, a w konsekwencji liczebnością populacji pacjentów, którzy otrzymają produkt Kymriah. W wariancie minimalnym wnioskodawca przyjął, wielkość populacji docelowej

100% pacjentów spełniających kryterium ECOG 0-1, spełnia również wszystkie pozostałe kryteria kwalifikujące do programu lekowego.







Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii produktem Kymriah wykazują, że w scenariuszu podstawowym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą od ok. [redacted] do ok. [redacted] w każdym kolejnym roku przyjętego horyzontu. Koszt produktu Kymriah w analizowanej populacji wyniesie [redacted].

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanej technologii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*koszty pozostałe obejmują: koszty leukaferezy, koszty chemioterapii limfodeplecyjnej opartej na leczeniu fludarabiną i cyklofosfamidem lub bendamustyną, koszt hospitalizacji związany z podaniem tisagenlecleucelu (średnio ok. 28 dni), koszt monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego, a także koszt leczenia zdarzeń niepożądanych



Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Zgodnie z uwagą opisaną w rozdz. 5.2.1 analizy ekonomicznej AWA zdaniem analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania wariantu podstawowego [redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące liczebności populacji są poprawne. Wątpliwości analityków budzi fakt, iż wiekość niektórych parametrów takich jak odsetek pacjentów z nawrotem/opornością na I linię poddanych CHT ratunkowej, kwalifikujących się do transplantacji, a także odsetek pacjentów u których doszło do transplantacji, zaczerpnięto [redacted]. Brak jest informacji literaturowych, które potwierdziłyby poprawność przyjętych założeń. Ponadto należy wskazać, iż oszacowania w AE i AWB oparte są na treści programu lekowego przed wprowadzonymi zmianami przez ekspertów klinicznych. Wprowadzone zmiany [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		 Brak uwzględnienia tych zmian, może wpływać na niepewność uzyskanych oszacowań, jednakże powodują one raczej niewielkie zawyżenie oszacowanej w AWB populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Większość kosztów została przyjęta zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku. Jednakże wnioskodawca przyjął koszt fludarabiny na podstawie DGL z marca 2019 r. Warto jednak zwrócić uwagę, iż fludarabina podawana dożylnie (Fludarabine Actavis 5mg/ml, 1 fiol.po 2) z końcem 2019 roku przestała być refundowana. Z uwagi na powyższe założenie dotyczące finansowania fludarabiny na dzień złożenia wniosku nie jest aktualne. Należy jednak zaznaczyć, iż powyższa uwaga nie wpływa na wnioskowanie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w swoich analizach założył, że w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją, produkt Kymriak przejmie 100% udział w rynku przyjętego komparatora, tj. chemioterapii ratunkowej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako komparator we wszystkich analizach uwzględnił chemioterapię ratunkową. Zdaniem analityków Agencji również terapię piksantronem należałoby uwzględnić jako komparator. Warto wskazać, że piksantron dla części populacji pacjentów (pacjenci w stanie sprawności wg ECOG 0-1) może stanowić technologię alternatywną. W 2019 r. 67 pacjentów skorzystało z programu lekowego dla p ksantronu a w 2018 r. 44 pacjentów. Zdaniem analityków Agencji część pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego p ksantronu może otrzymać leczenie Kymriah w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie otrzymanych danych NFZ nie można oszacować liczebności populacji docelowej oraz przyszłej sprzedaży leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	 Zdeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw w pierwszym roku w przypadku objęcia refundacją nie pokryje zapotrzebowania zdeklarowanego zgodnie z oszacowaniem wielkości populacji na podstawie wariantu podstawowego i maksymalnego. Zdeklarowana wielkość dostaw w drugim roku pokryje zapotrzebowanie w przypadku oszacowań wariantu minimalnego i podstawowego, jednak w przypadku wariantu maksymalnego, zdeklarowana wielkość dostaw jest wciąż zbyt mała.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla scenariusza minimalnego i maksymalnego różniących się oszacowaniami liczebności populacji.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odniósł się do ograniczeń analizy wpływu na budżet.

#### Ograniczenia AWB według analityków Agencji

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu

ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Zdaniem analityków Agencji ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie wszystkich komparatorów. Oprócz chemioterapii ratunkowej powinno być również uwzględnione leczenie piksantronem, które finansowane jest w ramach programu lekowego „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)”. W ramach ww. programu lekowego w 2019 r. było leczonych 67 pacjentów. Należy wskazać, że ww. program lekowy obejmuje szerszą populację niż wnioskowana m.in. z uwagi na dopuszczenie pacjentów w stanie sprawności wg. ECOG 0-2, podczas gdy we wnioskowanym programie dopuszczalny stan sprawności pacjentów wg ECOG wynosi 0-1. Niemniej jednak dla części populacji pacjentów z wnioskowanej populacji piksantron może stanowić technologię alternatywną.

Ponadto analizy wnioskodawcy oparte są na treści programu lekowego sprzed konsultacji z MZ. W czasie konsultacji z MZ zostały wprowadzone korekty do treści programu lekowego m.in. [redacted]

[redacted] Powyższe zmiany mogą wpływać na wiarygodność oszacowań wielkości populacji pacjentów. [redacted]

[redacted] co szczegółowo opisano w rozdziale 5.3.2.

Oszacowania kosztowe, których dokonał wnioskodawca częściowo oparte są na nieaktualnych danych kosztowych. Związane jest to z faktem, iż od złożenia wniosku do czasu procedowania go przez Agencją upłynął prawie rok. Wnioskodawca w ramach wymagań minimalnych nie zaktualizował przeprowadzonych oszacowań o nowe dane dotyczące kosztów leków, np.: koszt za 1 mg rytuksymabu zgodnie z analizą wnioskodawcy wynosi 6,04 zł (dane za grudzień 2019 r.), podczas gdy zgodnie z danymi za październik 2019 r. (data publikacji 31.12.2020 r.) koszt 1 mg rytuksymabu wynosi 4,19 zł. Niemniej jednak uwzględnienie powyższych zmian w kosztach nie wpływa znacznie na uzyskane wyniki.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził dwa warianty: minimalny oraz maksymalny, które różnią się od wariantu podstawowego wielkością populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, a w konsekwencji liczebnością populacji pacjentów, którzy ostatecznie otrzymają produkt Kymriah.

W wariantcie minimalnym wnioskodawca założył, liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego na poziomie [redacted]

W wariantcie maksymalnym wnioskodawca założył, że wielkość populacji pacjentów wymagających tisagenlecleucelu oszacowanych w ramach scenariusza podstawowego (patrz rozdz. 6.1.2) [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie minimalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ będą [redacted] o ok. [redacted] rocznie, a w wariantcie maksymalnym będą [redacted] o ok. [redacted] rocznie. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Wariant	Liczba pacjentów zakwalifikowana do programu lekowego w każdym roku	Liczba pacjentów, która przyjmie produkt Kymriah w każdym roku	Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [mln PLN]				Zmiana względem wariantu podstawowego
			I rok	II rok	III rok	IV rok	
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	■	■	■

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych do wygenerowania w AE kosztów uwzględnianych następnie w AWB przyjęto [redacted] oraz aktualne ceny leków za Komunikatem DGL w sprawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2020 r. [Komunikat DGL z 31.12.2020 r.]. Po wprowadzeniu powyższych założeń do modelu wnioskodawcy łączne wydatki inkrementalne zwiększyły się o ok. 300 tys. zł rocznie, co nie wpływa znacznie na wyniki i wnioski płynące z analizy.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) u dorosłych pacjentów z nawracającym opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii tisagenlecleucelem wydatki NFZ [redacted] rocznie, przy założeniu, że co roku terapię produktem Kymriah będzie potrzebowało [redacted] pacjentów. W wariantcie maksymalnym wnioskodawca założył, że co roku terapię produktem Kymriah będzie potrzebowało [redacted] pacjentów, co skutkowało będzie rocznym [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted].

Oszacowane przez wnioskodawcę sumaryczne koszty stosowania tisagenlecleucelu zawierają: koszt substancji czynnej, koszt leukoferezy, koszt chemioterapii limfodeplecyjnej opartej na leczeniu fludarabiną i cyklofosfamidem lub bendamustyną, koszt hospitalizacji związany z podaniem tisagenlecleucelu (średnio ok. 28 dni), koszt monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego, a także koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. Jednak warto zaznaczyć, iż sam koszt substancji czynnej stanowi [redacted] kosztów całkowitych.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie w niniejszej analizie wszystkich komparatorów tj. piksantronu oraz nieuwzględnienie aktualnych zapisów programu lekowego. Brak uwzględnienia powyższych założeń wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji do proponowanego programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” obejmują:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tisagenlecleucelu (Kymriah) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.msac.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>,
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Kymriah*, *tisagenlecleucel*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych: 7 pozytywnych (w tym 3 warunkowe) i 2 rekomendacje negatywne (w tym jedna warunkowa).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje (GBA 2020, SMC 2019, HAS 2018, AIFA 2019), w których podkreślono, że rzeczywista korzyść kliniczna z zastosowania Kymriah jest wysoka. Jednakże warto zaznaczyć, że w rekomendacjach wskazuje się na konieczność oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Kymriah w dłuższym okresie obserwacji.

Wśród warunkowo pozytywnych rekomendacji (CADTH 2019, NICE 2019, MSAC 2019) w uzasadnieniach wskazuje się na niepewną korzyść związaną z zastosowaniem wnioskowanej terapii, z uwagi na dane pochodzące z niskiej jakości badań (badanie jednoramienne) oraz brak długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności. W rekomendacjach podnosi się również fakt, że terapia ta jest bardzo droga dlatego też pozytywna decyzja uzależniona jest od obniżenia ceny produktu leczniczego Kymriah oraz od zastosowania środków pozwalających na zmniejszenie ryzyka związanego z finansowaniem tej terapii.

Irlandzka Agencja HTA (NCPE 2019) wydała decyzję warunkowo negatywną i nie zaleca finansowania produktu leczniczego Kymriah ze środków publicznych, chyba że podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową terapii w stosunku do obecnie stosowanych terapii poprzez obniżenie ceny.

Niderlandzka Agencja HTA jako jedyna wydała negatywną decyzję i nie zaleca włączenia produktu Kymriah na listę leków refundowanych, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą wyższości tisagenlecleucelu w zakresie skuteczności nad standardowym leczeniem. W rekomendacji wskazano jednak, że w przypadku pojawienia się nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii, może to stanowić podstawę do przeprowadzenia ponownej oceny w zakresie objęcia refundacją produktu Kymriah.

Wśród odnalezionych rekomendacji w dwóch podano warunki finansowania leku np. w Australii (MSAC 2019) płatnik publiczny zastrzega sobie m.in. brak opłaty za tisagenlecleucel w przypadku nieudanej infuzji, czy też brak opłaty za leczenie w przypadku pacjentów po przeprowadzonej aferzezie, ale u których nie doszło do przeprowadzenia infuzji zmodyfikowanych limfocytów. Z kolei we Włoszech (AIFA 2019) wskazano, że finansowanie produktu leczniczego Kymriah będzie odbywać się na zasadzie „payment at result”, w rekomendacji podano, że produkt leczniczy Kymriah jest pierwszym produktem leczniczym finansowanym na takich warunkach. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla terapii tisagenlecleucelem (Kymriah) w DLBCL**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	Dorośli pacjenci z opornym lub nawracającym	Rekomendacja pozytywna warunkowa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	<p>Panel ekspertów ds. oceny technologii medycznych (ang. The Health Technology Expert Review Panel) <b>rekomenduje finansowanie</b> terapii Kymriah w Kanadzie <b>pod warunkiem obniżenia ceny</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji wskazano że tisagenlecleucel jest pierwszą terapią limfocytami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy CAR (CAR-T) dopuszczoną do stosowania w Kanadzie w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z komórek B.</p> <p>Pomimo iż wyniki pacjentów po zastosowaniu tisagenlecleucelu wydają się obiecujące, jest wiele niepewności związanych z ograniczonymi długoterminowymi danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. Ważnym obszarem niepewności jest również duża liczba pacjentów, którzy przegrali udział w badaniach przed i po wlewie tisagenlecleucelu. Nie ma również dowodów porównujących działanie leku Kymriah bezpośrednio z innymi terapiami CAR-T lub innymi interwencjami (np. przeszczepieniem komórek macierzystych). Wskazano również, że analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet dostarczone przez producenta należy interpretować z ostrożnością, gdyż niepewności związane z dowodami naukowymi nie mogły być w pełni rozwiązane w dostarczonych analizach. W porównaniu z chemioterapią paliatywną ICUR wyniósł 211 870 USD za QALY. Tisagenlecleucel raczej nie będzie terapią opłacalną, przy prognozie opłacalności wynoszącym 100 000 USD za QALY.</p>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z opornym lub nawracającym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Terapia tisagenlecleucelem jest <b>rekomendowana</b> do stosowania w ramach funduszu Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, <b>tylko wtedy gdy spełnione są warunki zawarte w umowie o dostępie do leczenia (ang. managed access agreement)</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji wskazano, że obecnie nie ma standardu leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii systemowego leczenia. Chemioterapia ratunkowa (chemioterapia mająca na celu kontrolę choroby) jest najbardziej powszechną opcją leczenia.</p> <p>Dane z jednoramiennego badania z krótkim okresem obserwacji oraz małego badania obserwacyjnego sugerują, że pacjenci po terapii tisagenlecleucelem żyją dłużej lub uzyskują dłuższy czas do nawrotu choroby. Niemniej jednak potrzebne są dane z dłuższego okresu obserwacji. Ponadto nie ma danych z bezpośredniego porównania leku Kymriah z chemioterapią ratunkową, tym samym wielkość korzyści z zastosowania leku Kymriah względem chemioterapii jest trudna do ustalenia (...)</p> <p>Tisagenlecleucel spełnia kryteria NICE dla leku przedłużającego przeżycie u schyłku życia. Oszacowania efektywności-kosztowej tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową są niepewne ze względu na ograniczenia danych. Z uwagi na fakt, że wyniki niektórych z tych oszacowań są wyższe niż zazwyczaj uznawane przez NICE za akceptowalne do stosowania w ramach NHS, oraz że oszacowania te wiążą się z wysokim stopniem niepewności, tisagenlecleucel nie może być rekomendowany do rutynowego stosowania w ramach NHS.</p>
MSAC 2019 (Australia)	Dorośli pacjenci z potwierdzonym nawracającym / opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Po rozważeniu siły dostępnych dowodów w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej oraz efektywności-kosztowej, MSAC (ang. Medical Services Advisory Committee) <b>popiera finansowanie</b> tisagenlecleucelu ze środków publicznych u pacjentów z CD19-pozytywnym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego z komórek B (ang. Primary Mediastinal B Cell Lymphoma) oraz z transformowanym chłoniakiem grudkowym (ang. Transformed Follicular Lymphoma). Rekomendacja MSAC dotycząca finansowania Kymriah ze środków publicznych oparta jest m.in. na ocenie efektywności-kosztowej produktu leczniczego Kymriah, która pomimo wysokiego kosztu, mogłaby być akceptowalna <b>jeśli przyjęta cena nie będzie wyższa niż zawarta w przedłożonym wniosku oraz w przypadku zastosowania następujących środków mających na celu ograniczenie ryzyka związanego z finansowaniem terapii ze środków publicznych (m.in.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie musi być prowadzone przez hematologa pracującego w multidyscyplinarnym zespole specjalizującym się w terapii komórkami CAR-T;</li> <li>- leczenie musi być prowadzone w publicznym szpitalu trzeciego stopnia posiadającym odpowiednie kwalifikacje;</li> <li>- brak opłaty za tisagenlecleucel w przypadku nieudanej infuzji;</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>- brak opłaty za tisagenlecleucel w przypadku pacjentów po przeprowadzonej aferizie, ale u których nie doszło do przeprowadzenia infuzji zmodyfikowanych limfocytów;</p> <p>- limit do jednej udanej infuzji CAR-T w ciągu życia pacjenta;</p> <p>- dane dotyczące stosowania terapii tisagenlecleucelem chłoniaków z komórek B w Australii powinny być rejestrowane przez australijski rejestr Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry, a koszt zbierania danych powinien pokrywać wnioskodawca;</p> <p>- wstępny przegląd postępów leczenia po 1. roku celem oceny zastosowanych kryteriów włączenia pacjentów do leczenia oraz liczby leczonych pacjentów, z pełnym przeglądem skuteczności klinicznej i oceny kosztów-efektywności oraz wpływu na budżet, który przeprowadzi MSAC najpóźniej 2 lata po rozpoczęciu finansowania;</p> <p>Dodatkowo MSAC radzi Ministrowi rozważenie szybkiego wprowadzenia dalszych strategii ograniczających ryzyko stosowania terapii w tym m.in. wprowadzenie konkurencyjności pomiędzy różnymi terapiami CAR-T w celu uzyskania najbardziej efektywnej ceny za terapię (...)</p>
<p><b>G-BA 2020 (Niemcy)</b></p>	<p>Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><i>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i> zdecydował w dniu 7 marca 2019 roku o włączeniu tisagenlecleucelu do listy leków refundowanych w procedurze leków sierocych. Powyższa decyzja została uchylona i poddana ponownej ocenie 17 października 2020 r. Tisagenlecleucel zgodnie z decyzją G-BA pozostał na liście leków refundowanych w ramach procedury leków sierocych.</p> <p>Decyzja pozostaje ważna do 1 października 2023 roku.</p> <p>G-BA zwraca uwagę, że z powodu dużych różnic pomiędzy badaniami klinicznymi między innymi w zakresie kryteriów włączenia pacjentów z DLBCL do badań brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego tisagenlecleucelu z obecnie stosowanymi terapiami. Istnieją przesłanki o dodatkowej korzyści płynącej z zastosowania tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z DLBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, jednakże obecny stan dowodów naukowych nie pozwala na przeprowadzenie porównania jakościowego tisagenlecleucelu z obecnie stosowanymi terapiami..</p>
<p><b>SMC sierpień 2019 (Szkocja)</b></p>	<p>Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Produkt leczniczy Kymriah <b>jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS</b> w Szkocji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Terapia tisagenlecleucelem jest związana z odsetkiem całkowitej odpowiedzi na poziomie 53% uzyskanym w ramach jednoramiennego badania II fazy przeprowadzonego metodą otwartą w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym DLBCL. SMC podejmując decyzję wzięło pod uwagę korzyści z programu <i>Patient Access Scheme (PAS)</i>, który poprawia opłacalność stosowania Kymriah. Ta decyzja jest uzależniona od dostępności PAS w ramach NHS w Szkocji lub od ceny na liście refundacyjnej, która może być równa lub niższa.</p>
<p><b>NCPE 2019 (Irlandia)</b></p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna warunkowo</b></p> <p>NCPE <b>nie zaleca finansowania</b> leku Kymriah w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowych lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej dwóch liniach leczenia, chyba że zostanie poprawiona efektywność kosztowa terapii w stosunku do istniejących metod leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie z zastosowaniem tisagenlecleucelu związane jest z określonymi wymaganiami instytucjonalnymi, bardzo wysokim kosztem oraz ograniczonymi dowodami. <i>The Health and Safety Executive (HSE)</i> stoi w obliczu możliwości poniesienia ogromnych, niemożliwych do odzyskania kosztów, gdyby okazało się, że leczenie tisagenlecleucelem nie będzie tak skuteczne jak sugerują wysoce niepewne dane.</p>
<p><b>AIFA 2019 (Włochy)</b></p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) opornym na inne terapie lub u pacjentów z nawrotem po odpowiedzi na standardowe leczenie</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>AIFA <b>rekomenduje finansowanie</b> terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) opornym na inne terapie lub u pacjentów z nawrotem po odpowiedzi na standardowe leczenie.</p> <p>Produkt leczniczy Kymriah znajduje się na liście „H” leków refundowanych tj. leków stosowanych jedynie w warunkach szpitalnych.</p> <p>Decyzja o finansowaniu została podjęta z zastosowaniem nowego modelu finansowania „payment at result”. Wskazany model finansowania został zastosowany we Włoszech po raz pierwszy. Stosowany jest w celu zarządzania ryzykiem w zakresie leków o niepewnym współczynniku korzyści do ryzyka, który zobowiązuje producenta do zwrotu kosztów leczenia pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>* zgodnie z informacjami na stronie <a href="https://mapbiopharma.com/">https://mapbiopharma.com/</a><sup>4</sup> wskazany model finansowania payment at result różni się od modelu payment by result w sposobie opłaty za leczenie. Wybrany model zakłada finansowanie leczenia w 3 etapach: w czasie kwalifikacji do programu lekowego, w czasie leczenia w programie oraz po 5. roku przeżycia pacjenta.</p> <p>Ponadto wskazano również, że produkt Kymriah będzie finansowany ze Specjalnego Funduszu na Innowacyjne Leki Onkologiczne, którego budżet przewidziany jest na ok. 500 milionów euro rocznie.</p>
<b>Zorginstituut Nederland 2018 (Niderlandia)</b>	Dorośli pacjenci z opornym lub nawracającym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zorginstituut <b>nie rekomenduje</b> dodania produktu Kymriah do podstawowej listy leków refundowanych, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą wyższości tisagenlecleucelu w zakresie skuteczności nad standardowym leczeniem. (...)</p> <p>W rekomendacji wskazano, że w przypadku pojawienia się nowych danych o skuteczności, Zorginstituut może to stanowić podstawę do ponownej oceny produktu Kymriah w zakresie objęcia refundacją.</p>
<b>HAS 2018 (Francja)</b>	Leczenie pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w ramach III lub dalszej linii leczenia	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna z zastosowania Kymriah jest wysoka.</p> <p>Kymriah dostarcza niewielkiej poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej jeśli chodzi o skuteczność leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po nieskuteczności co najmniej dwóch linii leczenia systemowego, opartej aktualnie na różnych schematach chemioterapii.</p> <p>Dokładna ocena ilościowa efektów klinicznych była trudna z uwagi na brak badań porównawczych zastosowania tisagenlecleucelu z najpowszechniej stosowanymi schematami leczenia, pomimo iż była możliwość przeprowadzenia badania porównawczego.</p> <p>Potrzebne są dane z dłuższego okresu, biorąc pod uwagę niepewności związane ze skutecznością i tolerancją a także złożoność procesu leczenia.</p> <p>Zastosowanie CAR-T jest ograniczone do małej liczby pacjentów ze specjalnie wykwalifikowanych ośrodków.</p>

Skróty: AIFA - L'Agencia Italiana del Farmaco, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CAR-T - chimeryczny receptor antygenu limfocytu T, DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek (ang. diffuse large B-cell lymphoma), G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS - Haute Autorité de Santé, HSE - The Health and Safety Executive, iTT - Intention-to-treat, MSAC - Medical Services Advisory Committee, NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, NHS - The National Health Service, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PACE - Patient and Clinician Engagement, PAS - Patient Access Scheme, SMC - Scottish Medicine Consortium

<sup>4</sup> Źródło: <https://mapbiopharma.com/home/2019/08/aifa-announces-funding-of-car-t-cell-therapy-using-new-reimbursement-approach/> (data dostępu: 18.01.2020 r.)







## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.09.2020 r., znak PLR.4500.161.2020.21.AP (data wpływu do AOTMiT 28.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kymriah, tisagenlecleucelum, dyspersja do infuzji,  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  komórek, 1, worek, kod EAN: 05909991384388

w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. Do leczenia w ramach programu mają być kwalifikowani

Terapia produktem leczniczym Kymriah była w 2019 r. dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Jedna z nich dotyczyła oceny zasadności refundacji leku Kymriah w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w zawężonym, w porównaniu do obecnie ocenianego, wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7).

W zleceniu MZ doprecyzowano wówczas, że terapią mają być objęci pacjenci u których zastosowano już:

- immunochemioterapię wg schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- radioterapię radykalną,
- terapię wg schematu R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) oraz
- autologiczną transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) z poprzedzającym kondycjonowaniem z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan).

Opinia zarówno Rady Przejrzystości oraz AOTMiT były negatywne co do zasadności finansowania leku Kymriah w DLBCL. Wątpliwości Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT budził brak średnioterminowych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku oraz podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego.

### Problem zdrowotny

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) należy do chłoniaków nieziarnicznych tj. nowotworów tkanki limfaticznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Wnioskowany program lekowy ma obejmować jednostki chorobowe przypisane do kodów ICD-10 C83 i C85.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat.

Według danych KRN w 2018 r. na chłoniaki nieziarniczne rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1541 osób (surowy współczynnik zachorowalności wynosi 4,27/100 tys. u mężczyzn i 3,77/100 tys. u kobiet), natomiast rozpoznanie inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarnicznych (ICD-10: C85) postawiono 881 osobom (surowy współczynnik zachorowalności wynosi 2,43/100 tys. u mężczyzn i 2,16/100 tys. u kobiet).

Większość pacjentów po zastosowaniu chemioterapii opartej na rytuksymabie (6-8 cykli R-CHOP) uzyskuje całkowitą i trwałą remisję, jednakże u ok. 10-15% raportuje się pierwotną oporność na leczenie a u kolejnych 20-30% nawrót choroby. Chemioterapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u ok. 40% chorych z nawrotem DLBCL, jednak u ok. 10% pacjentów prowadzi do wyleczenia. Nawrót choroby po

przeszczepieniu raportuje się u około 50% pacjentów. Nawrót choroby po zastosowaniu terapii ratunkowej w II linii leczenia występuje u ok. 90% chorych, a do 3. i kolejnych linii leczenia kwalifikuje się ok. 80% chorych po drugim nawrocie choroby.

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnaleziono 3 najnowsze dokumenty opisujące postępowanie w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r., wytyczne amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 r. oraz wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology z 2015 r. łącznie z aktualizacją z 2020 roku.

Polskie wytyczne PTOK 2020 u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL rekomendują leczenie ratunkowe w postaci kolejnej chemioterapii, a następnie auto-HSCT w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi. Wytyczne wskazują, że u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT można zastosować leczenie polatuzumabem vedotin (zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) lub po nieskuteczności co najmniej dwóch linii leczenia – piksantron.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 zalecają zastosowanie terapii zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T u pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie po terapii drugiego rzutu oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby pomimo leczenia drugiego rzutu. W tej linii leczenia rekomendowane są również: chemioterapia spośród schematów zalecanych w II i kolejnych liniach leczenia, udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca czy najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W wybranych przypadkach zalecany jest również zabieg allo-HSCT.

Wytyczne ESMO 2015 w co najmniej II linii leczenia DLBCL zalecają zastosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie, a w przypadku uzyskania odpowiedzi przeprowadzenie auto-HSCT. Rekomendowana jest również radioterapia oraz allo-HSCT u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT. Wytyczne wymieniają również pitoksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. W zaleceniach ESMO z 2020 r. adaptowanych w związku z pandemią wirusa SARS-COV-2, w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL eksperci rekomendują terapię CAR-T u pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie lub gdy oczekiwana korzyść z zastosowania interwencji kwalifikuje ją jako priorytet.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Kymriah z uwzględnionym komparatorem, czyli chemioterapią ratunkową, analizę kliniczną oparto o wyniki dwóch badań jednoramiennych dotyczących stosowania produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu: JULIET (główne badanie rejestracyjne dla ocenianej interwencji) i A2101J (badanie obserwacyjne fazy IIa typu case-series) oraz o wyniki przedłużonych faz badania CORAL (extension 1 i extension 2) dla komparatora. W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił jakościowe zestawienie wyników tych badań oraz

Dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu JULIET (mediana 40,3 mies.) mediana OS pacjentów leczonych TIS wyniosła 11,1 mies. Wśród pacjentów leczonych terapią ratunkową (połączone ramiona badania CORAL) mediana OS wyniosła 5,8 mies.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności co obniża wartość dowodową niniejszego opracowania. Jednocześnie wiarygodność porównań przeprowadzonych w analizie jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody, a różnice zidentyfikowane w charakterystyce wejściowej pacjentów, dla których nie przeprowadzono dopasowania mogą wpływać na wyniki uzyskiwane w uwzględnionych badaniach, a tym samym mieć przełożenie na różnice uzyskiwane w porównaniu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że wnioskowana technologia stosowana jest w nielicznej grupie chorych, w źle rokującej nawrotowej/opornej na leczenie postaci DLBCL, co ogranicza możliwość przeprowadzenia dużych badań z randomizacją i zaślepieniem.

Zastanawiający jest również wpływ jaki mogło wywołać zastosowanie terapii pomostowej po zabiegu leukaferazy u 90% pacjentów, którzy otrzymali później infuzję leku Kymriah. Biorąc pod uwagę złożoność ocenianej interwencji trudno jednoznacznie stwierdzić czy dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny. Również brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania komparatora we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach uniemożliwia wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z terapią ratunkową w tym zakresie.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również dane z 6 badań skuteczności praktycznej (Riedell 2019/Riedell 2020, Pasquini 2019, Pennisi 2020, Chong 2020, Jaglowski 2019 i Sesques 2020), do których włączono od 13 do 75 pacjentów. Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach dotyczące skuteczności TIS w praktyce klinicznej są zbliżone do rezultatów osiągniętych w badaniach klinicznych. W większości badań, w których raportowano ORR i CR, notowano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) i podobny odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR) w porównaniu z badaniami klinicznymi. W wszystkich badaniach osiągnęto też niższe częstości występowania zespołu uwalniania cytokin w stopniu  $\geq 3$ .

Jako ograniczenie analizy klinicznej należy również wymienić brak uwzględnienia wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu, w związku z czym analitycy Agencji, w celach poglądowych, zdecydowali się przedstawić zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności chemioterapii ratunkowej oraz piksantronu (PIX), który od września 2017 roku jest finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. W 3 odnalezionych badaniach oceniających skuteczność terapii PIX (1 badanie RCT i 2 badania retrospektywne obserwacyjne) notowano medianę OS od 3,4 do 10,2 mies., medianę PFS od 2 do 5 mies. oraz odsetek pacjentów z ORR od 24% do 40%. W przypadku interpretacji wyników tego zestawienia i odnoszenia go do badań dla leku Kymriah należy wziąć pod uwagę duże różnice pomiędzy badaniami dla analizowanych terapii w charakterystykach populacji oraz przebytych wcześniejszym leczeniu.

Dodatkowo ze względu na fakt, iż obecnie w Agencji we wnioskowanym wskazaniu oceniana jest również inna terapia z wykorzystaniem modyfikowanych limfocytów T (CAR-T) tj. lek Yescarta (aksykabtagen cyloleucel, AXI), analitycy Agencji zdecydowali się również przedstawić poglądowo wyniki najważniejszych punktów końcowych dla obu terapii CAR-T. W badaniu ZUMA-1 (AXI) w medianie okresu obserwacji 39,1 mies. odnotowano medianę OS wynoszącą 25,8 mies. i medianę PFS wynoszącą 5,9 mies. Odsetek pacjentów z tego badania z ORR wyniósł 74%, a odsetek CR 54%. Podobnie jak w przypadku piksantronu, porównanie obu terapii (TIS i AXI) utrudniają różnice w charakterystykach populacji oraz w przeprowadzeniu samych badań JULIET (TIS) oraz ZUMA-1 (AXI).

W przeprowadzonym przez autorów publikacji Oluwole 2020 porównaniu metodą MAIC wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI względem TIS w przeżyciu całkowitym zarówno od momentu leukaferazy (HR = 0,61; 95%CI: 0,52; 0,73) jak i od momentu infuzji CAR-T (HR = 0,51; 95%CI: 0,31; 0,83). Różnica pomiędzy porównywanymi terapiami w średnim przeżyciu w 36-miesięcznym okresie obserwacji wyniosła wśród pacjentów poddanych leukaferazie i infuzji CAR-T odpowiednio 9,4 miesiąca oraz 7,2 miesiąca.

Wyniki analizy MAIC wykazały również, że zastosowanie AXI w porównaniu z TIS wiąże się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analizę bezpieczeństwa w badaniu JULIET przedstawiono wyłącznie dla populacji pacjentów, którzy otrzymali tisagenlecleucel. W badaniu A2101J przedstawiono niepełny profil bezpieczeństwa, a dane dotyczyły całej populacji pacjentów którym podano oceniane leczenie, czyli chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym. W przedłużonych fazach badania CORAL (extension 1 i extension 2) dla terapii ratunkowej nie oceniano profilu bezpieczeństwa, przedstawiono jedynie informację o utracie pacjentów z badania przed rozpoczęciem faz przedłużonych. Należy podkreślić, że brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa

stosowania interwencji alternatywnej w analizowanej populacji pacjentów uniemożliwia wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z terapią ratunkową w tym zakresie.

W badaniu JULIET (mediana okresu obserwacji 19,3 mies.) zaraportowano brak zgonów związanych z leczeniem lekiem Kymriah. W publikacji Schuster 2019 wskazano, iż trzech pacjentów zmarło w okresie 30 dni od podania infuzji z powodu progresji choroby. Ponadto zaraportowano ogółem 50 zgonów, które odnotowano w okresie po 30. dniu od podania leczenia. Przyczyną większości z nich był postęp choroby. Żaden przypadek zgonu nie był związany z tisagenlecleucelem lub zespołem uwalniania cytokin. W badaniu A2101J podano jedynie informację, że u żadnego z badanych pacjentów przyczyną zgonu nie był zespół uwalniania cytokin.

W badaniu JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (111 osób), przy czym 89% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia wystąpiły u 89% pacjentów, jednocześnie u 63% pacjentów wystąpiło podejrzenie o ich związek z prowadzonym leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 65% pacjentów, a u 47 % pacjentów wystąpiło podejrzenie o ich związek z prowadzonym leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia w badaniu JULIET był zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 58% pacjentów, anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilii (34%), obniżona liczba płytek (33%), biegunka (32%).

W badaniu JULIET 50 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia tisagenlecleucelem nie otrzymało leku. Najczęstszym powodem wycofania z badania były zgony i decyzja lekarza (po 9,7 %). Dodatkowo 4 pacjentów ze 165 zakwalifikowanych do terapii opartej o tisagenlecleucel nie otrzymało leczenia przed momentem odcięcia danych. W badaniu A2101J najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z leczenia były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7%) oraz szybki postęp choroby (13%). W badaniu CORAL po trzech cyklach indukcji utracono z leczenia 82 chorych w grupie R-ICE (40%) oraz 64 (33%) w grupie R-DHAP. W czasie fazy konsolidacji utracono 7 chorych (6%) w ramieniu R-ICE oraz 6 (5%) w ramieniu R-DHAP.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów. Przyjęto dożywni horyzont czasowy. Wykorzystano model [redacted]  
Zaproponowana we wniosku refundacyjnym i uwzględniona w AE CZN wyniosła [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Kymriah w miejsce chemioterapii ratunkowej jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy płatnika publicznego. Koszt inkrementalny wyniósł [redacted] a dodatkowy efekt 2,88 lat życia skorygowanych o jakość. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

Analiza wrażliwości wskazała, że [redacted] wartości ICUR obserwowano przy przyjęciu wieku pacjentów rozpoczynających leczenie na poziomie 76 lat [redacted], a [redacted] przy przyjęciu stóp dyskontowych na poziomie 0% [redacted]. Dla wszystkich wartości testowanych parametrów w analizie wrażliwości uzyskany [redacted].

Ze względu na brak przeprowadzenia aktualizacji analiz przez wnioskodawcę, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne uwzględniające aktualne koszty związane ze stosowaniem komparatora i aktualny próg opłacalności kosztowej (155 514 PLN). Oszacowany w ramach obliczeń własnych ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] i był [redacted]. Oszacowana progowa cena zbytu netto wyniosła [redacted] i była [redacted]. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo, że lek Kymriah stosowany w docelowej populacji pacjentów jest opłacalny kosztowo przy ustawowej wysokości progu opłacalności w porównaniu z chemioterapią ratunkową wynosi [redacted]. Ze względu na nieprawidłowe oszacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w analizie wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie. Oszacowana urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Kymriah nie jest wyższy niż koszt stosowania schematu R-IVE (komparator o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania) wyniosła [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy jest oparcie jej na danych uzyskanych [redacted]. Brak danych dotyczących długofalowych efektów stosowania terapii CAR-T oraz niepewność co do założenia, że pacjenci którzy przeżyli 2 lata bez nawrotu będą charakteryzowali się śmiertelnością zbliżoną do obserwowanej w populacji ogólnej. Warto również zwrócić uwagę, że schematy chemioterapii, których skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora nie pokrywają się ze schematami dla których szacowano koszty. Dodatkowo nie uwzględniono w ramieniu interwencji kosztów stosowania chemioterapii pomostowej, a koszt diagnostyki w ramach programu lekowego dla leku Kymriah [redacted] co może prowadzić do zaniżenia kosztów po stronie wnioskowanej interwencji.



Ponadto odsetki pacjentów, u których po zastosowaniu leku Kymriah lub chemioterapii ratunkowej będą w rzeczywistości przeprowadzane HSCT mogą odbiegać od przyjętych w analizie.

Zdaniem analityków Agencji jako komparator w analizach na równi z chemioterapią ratunkową powinien być przyjęty piksantron. Z oszacowań wynika, że koszt dla NFZ stosowania piksantronu przez pełne 6 cykli, przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, wynosi 110 746,28 zł. Należy pamiętać, że wartość ta nie uwzględnia instrumentu dzielenia ryzyka, jeśli taki został przyjęty. Ponadto na podstawie danych ze strony internetowej statystyki.nfz.gov.pl oszacowano, że średni koszt terapii 1 pacjenta piskantronem w latach 2017-2019 wyniósł 46 522,54 zł.

Należy również wskazać, że obecnie w Agencji procedowane jest zlecenie dla drugiej terapii CAR-T zarejestrowanej do stosowania u chorych z DLBCL tj dla leku Yescarta. W przypadku refundacji [REDAKTOWANE]. Proponowana cena hurtowa brutto leku Yescarta podana we wniosku refundacyjnym wynosi [REDAKTOWANE]

Dla porównania w przypadku [REDAKTOWANE]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, że przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu DLBCL w ramach programu lekowego wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w każdym roku przyjmując, że do programu lekowego będzie kwalifikowanych [REDAKTOWANE] pacjentów rocznie. Warto wskazać, że zgodnie z założeniem wnioskodawcy lek Kymriah otrzyma [REDAKTOWANE] pacjentów zakwalifikowanych do programu (tj. [REDAKTOWANE] pacjentów), ponieważ część pacjentów nie będzie w stanie przyjąć infuzji produktu z różnych przyczyn np.: wynikających ze stanu zdrowia.

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu maksymalnego, w którym testowano maksymalną wielkość populacji pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego rocznie [REDAKTOWANE] (w tym leczonych 94) wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych NFZ o ok. [REDAKTOWANE] rocznie.

Analiza wnioskodawcy obarczona jest pewnymi ograniczeniami. Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator przyjął jedynie chemioterapię ratunkową, podczas gdy zdaniem analityków Agencji komparatorem powinien być również piksantronem, który jest refundowany w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaki złośliwej (ICD-10 C83, C85)”.

Ponadto należy zaznaczyć, że przedłożona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych: 7 pozytywnych (w tym 3 warunkowe) oraz 2 negatywne (w tym jedna warunkowo). W rekomendacjach pozytywnych (GBA 2020, SMC 2019, HAS 2018, AIFA 2019) podkreślono głównie, że rzeczywista korzyść kliniczna z zastosowania Kymriah jest wysoka. Z kolei w rekomendacjach pozytywnych warunkowo (CADTH 2019, NICE 2019, MSAC 2019) wskazano, że korzyść kliniczna z zastosowania produktu Kymriah jest niepewna, ponieważ dane o skuteczności pochodzą z badań niskiej jakości i brak jest danych długoterminowych. Ponadto wskazano również na wysoki koszt produktu.



Agencja NCPE 2019 wydała decyzję negatywną warunkowo i wskazała, że w przypadku gdy podmiot odpowiedzialny poprawi efektywność kosztową w stosunku do obecnie stosowanych terapii poprzez obniżenie ceny, decyzja może ulec zmianie. Negatywną decyzję jako jedyny wydał Zorginstituut Nederland 2018, argumentując, że dane o przewadze leczenia produktem Kymriah nad standardowym leczeniem są mało wiarygodne. Warto jednak wskazać, że niderlandzka Agencja wskazała, że w przypadku pojawienia się nowych, długoterminowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu, możliwa jest ponowna ocena w zakresie zasadności objęcia refundacją produktu Kymriah.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach wszystkich analiz</b>		
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści programu lekowego w wyniku konsultacji prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia z ekspertami klinicznymi istotne jest uwzględnienie nowej treści programu w przedłożonych analizach.</p>	NIE	<p>Zdaniem analityków Agencji brak uwzględnienia tych zmian, może wpływać na niepewność uzyskanych oszacowań.</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję w ramach prac nad zleceniem Ministra Zdrowia dotyczącym oceny zasadności refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej terapii produktem Kymriah we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B, u chorych na DLBCL w ramach co najmniej III linii leczenia stosuje się obecnie: leczenie objawowe, transplantację allogeniczną komórek krwiotwórczych lub chemioterapię ratunkową opartą o leki niestosowane wcześniej np.: piksantron lub terapie wielolekowe. Z uwagi na fakt, że piksantron stanowi jedną z opcji chemioterapii ratunkowej refundowanej w co najmniej III linii leczenia DLBCL zdaniem Agencji powinien on stanowić komparator dla wnioskowanej terapii.</p>	NIE	<p>Zgodnie z odpowiedzią wnioskodawcy na wymagania minimalne</p> <p><i>Piksantron, który finansowany jest w ramach programu lekowego B.93</i></p> <p><i>. W leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85) nie stanowi jednak adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na fakt, iż nie stanowi częstej praktyki klinicznej (...), (...), niską wiarygodność porównania przeprowadzonego w oparciu o badania dla tisagenlecleucelu vs piksantron.</i></p> <p>Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich możliwych komparatorów.</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>3. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora</p>	NIE	<p>W ramach uzupełnień nie przedstawiono poprawnych oszacowań.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
o najniższym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów.		
<p>4. Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia.</p>	NIE	Zdaniem wnioskodawcy odnaleziony na BIP Agencji przeprowadzony dnia 18.01.2016 r. w ramach AE dla Pixuvri przegląd systematyczny użyteczności jest wystarczający. Jednakże zdaniem analityków Agencji istotne było również przeprowadzenie przeglądu systematycznego pod kątem innych zestawów wartości użyteczności dla analizowanego problemu zdrowotnego.
<p>5. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia), a tym samym analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na niepewność przyjętego kosztu leukoferezy (średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego na podstawie raportu taryfikacyjnego AOTMiT WT.541.14.2016) oraz kosztu chemioterapii limfodeplecyjnej (uwzględnienie kosztu fludarabiny stosowanej dożylnie pomimo braku takiej postaci fludarabiny na liście leków refundowanych) należy wskazać możliwe zakresy zmienności powyższych kosztów oraz przeprowadzić stosowane oszacowania z ich uwzględnieniem.</p> <p>Powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet.</p>	TAK	Przedstawiono wyczerpujący komentarz do uwagi Agencji.
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>6. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań prowadzących do uzyskania wskazanej w tabeli 7 na stronie 15 AWB liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedłożył oszacowania prowadzące do uzyskania liczebności pacjentów, u których technologia może być zastosowana.
<p>7. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Ponadto biorąc pod uwagę, iż wybór schematów (R)-IVE i (R)-Gem-Ox do obliczeń kosztów chemioterapii ratunkowej przeprowadzono na podstawie ankiety eksperckiej oraz wyników spotkania Advisory Board należy przedstawić treść wypełnionych ankiet, które w tym przypadku stanowią źródło danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.</p>	?	Przedstawiono dane osobowe ekspertów oraz wzór ankiety. Nie przedstawiono treści wypełnionych ankiet, tym samym dane przyjęte na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów nie mogły być zweryfikowane.

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

#### Informacje wstępne:

Brak

#### Analiza problemu decyzyjnego:

Nie przeprowadzono porównania z innymi refundowanymi komparatorami.

#### Analiza kliniczna:

- w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej (tj. piksantronu, który w ramach PL leczenia chłoniaków złośliwych, ICD C83, C85, został zrefundowany u 67 pacjentów w 2019 roku).

#### Analiza ekonomiczna:

- wnioskodawca wskazał, że skuteczność komparatora przyjęta w AE *stoi w wyraźnej sprzeczności* wskazujących na praktycznie znikomy ORR i przeżycie w rozważanej populacji docelowej chorych z DLBCL kwalifikujących się do programu lekowego Kymriah. Tym samym model nie został w pełni dostosowany do warunków polskich;
- nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania wartości użyteczności,
- w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano innych wartości standaryzowanego wskaźnika umieralności (SMR),
- ponieważ wniosek dotyczy choroby rzadkiej zgodnie z wytycznymi HTA należy w takim przypadku załączyć uzasadnienie ceny, czego nie przedstawiono;
- nie przedstawiono opinii ekspertów klinicznych wykorzystanych w ramach prac nad opracowaniem.

#### Analiza wpływu na budżet:

- nie przedstawiono uzasadnienia dla założeń dotyczących poziomu przejęcia udziałów w rynku. Powyższy parametr nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości;
- AWB nie uwzględnia innych technologii alternatywnych dostępnych na rynku polskim;
- wnioskodawca nie przetestował różnych wariantów cenowych wnioskowanej technologii;
- nie opisano ograniczeń analizy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Andreadis 2019** Andreadis, C., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J. P., Holte, H., Waller, E. K., Jaglowski, S., Bishop, M. R., Foley, S. R., Westin, J. R., Fleury, I., Ho, P. J., Mielke, S., Teshima, T., Salles, G. A., Schuster, S. J., Bachanova, V., Maziarz, R. T., Van Besien, K., Izutsu, K., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Corradini, P., Tiwari, R., Awasthi, R., Lawniczek, T., Eldjerou, L. K. and Kersten, M. J. Correlation of bridging and lymphodepleting chemotherapy with clinical outcomes in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with tisagenlecleucel. *Blood*. 2019. 134.
- Chong 2019** Chong, E. A., Svoboda, J., Nasta, S. D., Landsburg, D. J., Winchell, N., Chong, E. R., Porter, D., Levine, B., June, C. H. and Schuster, S. J. CD19-directed car T cell therapy (CTL019) for relapsed/refractory diffuse large B-cell and follicular lymphomas: Four year outcomes. *Hematological Oncology*. 2019. 37(137-138).
- Crump 2017** Crump M, Neelapu S, S, Farooq U, et al., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study, *Clinical trials and observations*, The American Society of Hematology, 2017.
- Eyre 2016** Eyre TA, Linton KM, Rohman P et al., Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma, *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 896–904.
- Jaeger 2020** Jaeger U, Bichop M, R, Salles G, Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial, 2020.
- Jaglowski 2019** Jaglowski, S., Hu, Z. H., Zhang, Y., Kamdar, M., Ghosh, M., Lulla, P., Sasine, J., Perales, M. A., Hematti, P., Nikiforow, S., Steinert, P., Jeschke, M., Yi, L., Chawla, R., Pacaud, L., Horowitz, M. M., Bleickardt, E. and Pasquini, M. C. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Real world experience from the center for international blood & marrow transplant research (CIBMTR) cellular therapy (CT) registry. *Blood*. 2019. 134.
- Locke 2018** Locke F, L, Ghobadi A, Jacobson C, A, et al., Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial, *Lancet Oncol* 2018, Published online December 2, 2018.
- Oluwole 2020** Oluwole O, O, Jansen, J, P, Lin, V, W, et al., Comparing Efficacy, Safety, and Pre-Infusion Period of Axicabtagene Ciloleucel vs Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, 2020.
- Pasquini 2019** Pasquini, M., Hu, Z. H., Zhang, Y., Grupp, S., Hematti, P., Jaglowski, S., Keating, A., Nikiforow, S., Philips, C., Pulsipher, M., Shah, S., Steinert, P., Yanik, G., Wang, H., Horowitz, M. and Bleickardt, E. Real World Experience of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells Targeting CD19 in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Using the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(S267).
- Pennisi 2020** Pennisi, M., Jain, T., Mead, E., Santomaso, B., Silverberg, M. L., Batlevi, Y., Shouval, R., Devlin, S. M., Batlevi, C. W., Brentjens, R., Dahi, P. B., Diamonte, C., Giral, S. A., Halton, E., Maloy, M. A., Palomba, M. L., Sanchez-Escamilla, M., Sauter, C. S., Scordo, M., Shah, G. L., Park, J. H. and Perales, M. Comparing Car T Cells Toxicities Grading Systems: Application of Astct Grading System and Implications for Management. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S40-S41.
- Pettengell 2012** Pettengell R, Coiffier B, Narayanan g et al., Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial, *Lancet Oncol* 2012; 13: 696–706.
- Riedell 2019** Riedell, P. A., Walling, C., Nastoupil, L. J., Pennisi, M., Maziarz, R. T., McGuirk, J. P., Oluwole, O. O., Bachanova, V., Hwang, W. T., Schuster, S. J., Perales, M. A., Bishop, M. R. and Porter, D. L. A multicenter retrospective analysis of clinical outcomes, toxicities, and patterns of use in institutions utilizing commercial axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2019. 134.
- Riedell 2020** Riedell, P. A., Walling, C., Nastoupil, L. J., Pennisi, M., Maziarz, R. T., McGuirk, J. P., Oluwole, O. O., Bachanova, V., Hwang, W. T., Schuster, S. J., Perales, M., Bishop, M. R. and Porter, D. L. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S41-S42.
- Sesques 2020** Sesques P, Ferrant E, Safar V, et al., Use of Commercial anti-CD19 CAR T Cell Therapy for Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphoma in a European center, 2020.

<b>Sancho 2020</b>	Sancho J-M, Navarro B, Campos J, A, S, et al., Efficacy and safety of pixantrone for the treatment of multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas, 2020.
<b>Schuster 2017</b>	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, June CH Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas <i>N Engl J Med.</i> 2017; 377(26): 2545 – 2554 (A2101J)
<b>Schuster 2018</b>	Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2018.
<b>Schuster 2018a</b>	Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Sustained disease control for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: an update analysis of JULIET, a global, pivotal, phase 2 trial of tisagenlecleucel, <i>ASH 2018</i> , poster 1684.
<b>Schuster 2019a</b>	Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., Waller, E. K., Holte, H., McGuirk, J., Jaglowski, S., Tobinai, K., Andreadis, C., Fleury, I., Mieke, S., Teshima, T., Westin, J. R., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, J., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N., Kato, K., Kersten, M. J., van Besien, K., Chu, J., Jary, A., Anak, O., Salles, G. A. and Maziarz, R. T. Long-Term Follow-up of Tisagenlecleucel in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Analysis of Juliet Study. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation.</i> 2019. 25(3):S20-S21.
<b>Schuster 2019b</b>	Schuster, S., Bishop, M. R., Tam, C., Borchmann, P., Jaeger, U., Waller, E. K., Holte, H., McGuirk, J. P., Jaglowski, S., Tobinai, K., Andreadis, C., Fleury, I., Mieke, S., Teshima, T., Westin, J. R., Bachanova, V., Foley, S. R., Ho, P. J., Magenau, J. M., Wagner-Johnston, N. D., Kato, K., Kersten, M. J., Van Besien, K., Chu, J., Jary, A., Anak, O., Salles, G. and Maziarz, R. T. Updated Analysis of the JULIET Trial: A global, pivotal, phase 2 study of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffused large b-cell lymphoma. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice.</i> 2019. 25(3):11-12.
<b>Van den Neste 2016</b>	van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al., Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2016) 51, 51–57. (CORAL-extension study 2).
<b>Van den Neste 2017</b>	van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al., Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study, <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2017) 52, 216–221. (CORAL-extension study 1).

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AIFA 2019</b>	AIFA; <a href="https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t">https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t</a> [data dostępu 21.01.2021 r.]
<b>CADTH 2019</b>	Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma, summarizing the Evidence, 2019.
<b>G-BA 2020</b>	Tisagenlecleucel (Reassessment after Expiry: Diffuse Large B-cell Lymphoma), Resolution of the Federal Joint Committee, 2020
<b>NICE 2019</b>	Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies, Technology appraisal guidance, Published: 13 March 2019.
<b>ESMO 2015</b>	Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 26, v116–v125, 2015
<b>ESMO 2020</b>	ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and aggressive T-cell lymphomas, <i>ESMO Recommendations</i> 2020.
<b>MSAC 2019</b>	<i>Application No. 1519.1 – Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Australian Government, Medical Services Advisory Committee, 2019.</i>
<b>NCCN 2020</b>	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas version 4.2020-August 13, 2020. National Comprehensive Cancer Network®
<b>NCPE 2019</b>	Cost-effectiveness of tisagenlecleucel (Kymriah®) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy, <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> September 2019.
<b>PTOK 2020</b>	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>PTOK</i> 2020
<b>SMC 2019</b>	SMC; tisagenlecleucel 1.2 x 10 <sup>6</sup> to 6 x 10 <sup>8</sup> cells dispersion for infusion (Kymriah®); <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf</a> [data dostępu 21.01.2021 r.]
<b>Zorginstituut Nederland 2018</b>	Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor volwassenen met recidief of refractair DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie, 2018.

#### Pozostałe publikacje



<b>AE Kyprolis</b>	Kyprolis, karfilzomib, proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Kod EAN 5909991256388, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Karfilzom b w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0), Analiza ekonomiczna, Mahta, 2018 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf</a> [data dostępu 20.01.2021 r.]
<b>AE Opdivo</b>	Opdivo, niwolumab 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518; Opdivo, niwolumab 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501; Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fio ka 40 ml, kod EAN: 5909990872459; Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5mg/ml, 1 fiołka 10 ml, kod EAN: 5909990872442, w ramach programu lekowego "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem", Instytut Arcana, 2018 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AW/186_AW_4331_11_Opdivo_Yervoy_AE.pdf</a> [data dostępu 20.01.2021 r.]
<b>AE Pixuvri</b>	Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, Analiza ekonomiczna, MAHTA, Warszawa 2016. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXUVRI_piksantron_AE_2016.08.12.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXUVRI_piksantron_AE_2016.08.12.pdf</a> [data dostępu 21.01.2021 r.]
<b>AE Sprycel</b>	Dazatynib (Sprycel) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2014. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_BIA_2014.09.26.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_BIA_2014.09.26.pdf</a> [data dostępu 21.01.2021 r.]
<b>AE Venclyxto</b>	Wwnetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, HTA Consulting 2017. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AW/CUA_Venclyxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/AW/CUA_Venclyxto_post%20BCRi_v1.2_20171116.pdf</a> [data dostępu: 21.01.2021 r.]
<b>ChPL Kymriah</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu 20.01.2021]
<b>Corazzelli 2009</b>	Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2009;64(5):907-916.
<b>Gisselbrecht 2010</b>	Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(27):4184-4190.
<b>Guadagnolo 2006</b>	Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2006;24(25):4116-4122.
<b>HAS 2018</b>	KYMRIAH (tisagenlecleucel), anti-CD19 CAR T, High clinical benefit in the third-line or later treatment of refractory or recurrent diffuse large B-cell lymphoma and minor clinical added value in terms of efficacy compared to current management, 2018.
<b>Lin 2019</b>	Lin et al., Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma; J Clin Oncol 37:2105-2119
<b>Maurer 2014</b>	Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol 2014;32:1066-73.
<b>Opinia 5/2020</b>	<b>AOTMiT</b> Opinia nr 5/2020 z dnia 5 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85,7) (BIP Agencji 303/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf</a> [data dostępu 20.01.2021]
<b>Opinia RP 6/2020</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85,7) (BIP Agencji 303/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf</a> [data dostępu 20.01.2021]
<b>OT.422.114.2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85,7) (BIP Agencji 303/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/RPT/OT.422.114.2019_Kymriah_tisagenlecleucel_C85.7_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/RPT/OT.422.114.2019_Kymriah_tisagenlecleucel_C85.7_BIP.pdf</a> (data dostępu: 20.01.2021 r.)

- OT.4321.9.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oksaliplatyna we wskazaniach inne niż w ChPL, Analiza weryfikacyjna, 2017 (BIP Agencji 197/2017) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/197/RPT/OT.4321.9.2017\\_Oksaliplatyna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/197/RPT/OT.4321.9.2017_Oksaliplatyna.pdf) [data dostępu 21.01.2021 r.]
- OT.4351.30.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vect bix (panitizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” Analiza weryfikacyjna, 2017 (BIP Agencji 108/2017) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/108/AWA/108\\_AWA\\_4351\\_30\\_2017\\_VECTIBIX\\_2017\\_10.06.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/108/AWA/108_AWA_4351_30_2017_VECTIBIX_2017_10.06.pdf) [data dostępu 20.01.2021 r.]
- OT.4351.21.2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1) ponatynibem”, Analiza Weryfikacyjna, 2016 (BIP Agencji 134/2016) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/134/AWA/134\\_AWA\\_OT\\_4351\\_21\\_ICLUSIG\\_CML\\_2016.07.22.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.22.pdf) [data dostępu: 21.01.2021 r.]
- Raut 2014** Raut LS, Chakrabarti PP, Management of relapsed-refractory diffuse large B cell Lymphoma, South Asian Journal of Cancer 2014, Vol 3; Issue 1.
- Rejestr Szwedzki** Harrysson S. et al., Incidence and Outcome of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Cohort of 3165 Patients in Sweden, 2018.
- WT.541.14.2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji, Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń, Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania, 2017 [https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty\\_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016\\_przetoczenie\\_limfocytv\\_raport.pdf](https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocytv_raport.pdf) [data dostępu 20.01.2021 r.]
- Yang 2018** Yang C. Qi J. Zhang K. El Ouagari, Cost-Effectiveness Of Tisagenlecleucel For Adults With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Canadian Societal Perspective; Value In Health 21 (2018) S44

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2020
- Załącznik 2. [redacted] Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana, Kraków 2020
- Załącznik 3. [redacted] Analiza ekonomiczna dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Instytut Arcana, [redacted]
- Załącznik 4. [redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Instytut Arcana, [redacted]
- Załącznik 5. [redacted] Analiza racjonalizacyjna dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Instytut Arcana, [redacted]
- Załącznik 6. Uzupelnienie wnioskodawcy do raportu HTA dla produktu leczniczego Kymriah we wskazaniu: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B”, przekazane [redacted]