

Rekomendacja nr 11/2021

z dnia 5 lutego 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, kryteria zgodne z oceną technologii medycznych, czyli wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego, efektywność kosztową oraz prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także znaczenie problemu zdrowotnego i niepewność oszacowań, uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

W pierwszej kolejności należy podkreślić, że niniejsza rekomendacja odnosi się do terapii CAR-T zawartej w produkcie leczniczym Kymriah stosowanej w ocenianym wskazaniu i nie odnosi się do innych terapii CAR-T.

Pod uwagę wzięto fakt, że lek jest oceniany we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), który stanowi najczęściej występującą grupę chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego, a populację docelową stanowią chorzy

Odnosząc się do przedmiotowej terapii należy wskazać, że w ocenie klinicznej wykazano efekt w postaci prawdopodobieństwa 3-letniego przeżycia, które wyniosło 36% (badanie JULIET). Uzyskano ponadto medianę OS na poziomie 8,3 miesiąca (badanie JULIET) i 22,2 miesiąca (badanie A2101J), a także odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w zakresie 52-54%. Jednakże siłę wnioskowania o skuteczności terapii osłabia jakość przedstawionych dowodów naukowych (badania jednoramienne, II fazy, bez grupy kontrolnej i bez randomizacji).

Ponadto względem dokonanej w ubiegłym roku oceny przedmiotowej terapii w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej, aktualne pozostają wątpliwości względem dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii. Jak wskazano powyżej wyniki pochodzą z badań jednoramiennych (JULIET, A2101J), bez grupy kontrolnej z losowym doborem, a taki rodzaj badań (tj. randomizowane badanie kontrolowane) wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie efektywności klinicznej (tym samym brak jest możliwości

oszacowania dokładnej wielkości efektu w postaci korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową). Dodatkowo na poziom niepewności wpływa krótki okres obserwacji w badaniach, a dane z badania JULIET dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana 40,3 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i tylko dla wybranych punktów końcowych.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Kymriah (tisagenlecleucel, TIS) z wybranym komparatorem, tj. chemioterapią ratunkową we wnioskowanym wskazaniu. Analizę kliniczną przeprowadzono zatem w oparciu o jakościowe zestawienie wyników badań dla tisagenlecleucelu (JULIET i A2101J) oraz komparatora (badania CORAL) i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto przedłożone analizy nie uwzględniają wszystkich komparatorów, czyli możliwości zastosowania piksantronu.

Zwrócono również uwagę na efekty zdrowotne dotyczące bezpieczeństwa. 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 nasilenia wystąpiły u 89% chorych.

Aktualne pozostają również wątpliwości przedstawione w opinii nr 5/2020 w brzmieniu: „wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że nadmiot odpowiedzialny nałożył 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 chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL oraz DLBCL gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023.”

[REDAKTOWANE]

W ocenie wzięto również pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet, które wykazały, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah w analizowanym wskazaniu wiązałoby się [REDAKTOWANE]

Za negatywną rekomendacją przemawia również zaproponowana cena terapii, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wśród 9 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, 4 rekomendacje są pozytywne warunkowe (ze względu na wątpliwości względem dowodów naukowych oraz ze względu na koszty terapii), 3 są pozytywne (pochodzą z krajów o PKB wyższym niż Polska), a 2 są

negatywne, przy czym jedna z nich jest rekomendacją warunkowo negatywną (decyzje te wskazują głównie na niepewności dotyczące wyższej skuteczności tisagenlecleucelu nad standardowym leczeniem oraz konieczność obniżenia ceny terapii).

Wskazać jednak należy, że

Biorąc pod uwagę szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Kymriah względem aktualnie stosowanego leczenia, a także szereg ograniczeń przedłożonych analiz wpływających na ich wiarygodność, uzasadniona pozostaje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych ocenianej technologii medycznej.

Mając na względzie istotność problemu zdrowotnego oraz wstępne wyniki badań, Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco musiałyby ulec zmianie proponowane warunki refundacyjne i finansowe

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kymriah, tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, 1, worek, EAN: 05909991384388 - proponowana cena zbytu netto zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodgkin 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.

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.

Według danych KRN w 2018 r. na chłoniaki nieziarnicze 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 nieziarniczych (ICD-10: C85)

postawiono 881 osobom (surowy współczynnik zachorowalności wynosi 2,43/100 tys. u mężczyzn i 2,16/100 tys. u kobiet).

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.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano chemioterapię ratunkową (z wyłączeniem piksantronu).

Jednocześnie podkreślono, że brak jest obecnie w pełni adekwatnego komparatora dla terapii opartej o wykorzystanie tisagenlecleucelu (Kymriah).

Z uwagi na fakt, iż piksantron jest terapią refundowaną, stosowaną w analizowanym wskazaniu oraz rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej, powinien on również stanowić komparator dla leku Kymriah.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

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

- 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.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową we wniosku stanowią dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) [REDACTED]

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt Kymriah (tisagenlecleucel, TIS) z chemioterapią ratunkową we wnioskowanym wskazaniu.

Do analizy klinicznej włączono:

- dwa jednoramienne badania pierwotne dotyczące stosowania produktu Kymriah u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL):
 - o badanie JULIET, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, w którym uczestniczyło 167 pacjentów (publikacja Schuster 2018, poster konf. Schuster 2018a oraz abstrakty konferencyjne: Schuster 2019a, Schuster 2019b, Andreadis 2019);
 - o badanie A2101J, badanie obserwacyjne fazy IIa typu case-series (opis serii 23 przypadków, publikacja Schuster 2017).
- jednoramienne badanie dotyczące stosowania chemioterapii ratunkowej:
 - o randomizowane badanie CORAL, przy czym uwzględniono wyniki pochodzące z dwóch publikacji dotyczących wydłużonych faz badania, tj. Van den Neste 2017 (CORAL extension study 1, do której włączono 75 pacjentów, u których odnotowano nawrót po zabiegu ASCT) i Van den Neste 2016 (CORAL extension study 2, gdzie włączono 203 pacjentów, którzy nie przeszli planowanego przeszczepienia 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;

W analizie przedstawiono jakościowe zestawienie wyników badań dla tisagenlecleucelu (JULIET i A2101J) oraz komparatora (wydłużone fazy badania CORAL).

Jednocześnie podstawę analizy w zakresie porównania efektywności klinicznej TIS vs terapia ratunkowa stanowią wyniki opracowane [REDACTED]

Ponadto do analizy włączono:

- badania PIX301 (Pettengell 2012), Eyre 2016 i Sancho 2020, oceniające 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 analizie oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie bez progresji choroby (PFS),
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),

- Jakość życia.

Ocenę wiarygodności włączonych badań jednoramiennych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Badanie JULIET oceniono na 7/8 pkt, natomiast badanie A2101J na 6/8 pkt.

Skuteczność

Jakościowe zestawienie wyników z badań dla tisagenlecleucelu i terapii ratunkowej

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego:

- tisagenlecleucel (TIS)
 - 48,2% po 12 miesiącach,
 - 40,4% po 2 latach,
 - 36,2% po 3 latach – badanie JULIET
- chemioterapia ratunkowa
 - 30,4% po 12 miesiącach,
 - 15,7% po 2 latach (wśród chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do zabiegu ASCT) – badanie CORAL.

Mediana przeżycia całkowitego (OS):

- tisagenlecleucel (TIS)
 - 11,1 miesiąca – badanie JULIET
 - 8,3 miesiąca (populacja ITT) – badanie JULIET
 - 22,2 miesiąca – badanie A2101J
- chemioterapia ratunkowa
 - 5,8 miesiąca – badanie CORAL.

Odpowiedź na leczenie (ORR):

- tisagenlecleucel (TIS)
 - 52 - 54%:
 - CR: 38,3% - 40%, PR: 12-14% – badanie JULIET
 - CR: 43% – badanie A2101J
- chemioterapia ratunkowa
 - 44% - 47,6%:
 - CR: 32-33%, PR: 12-14,5% – badanie CORAL.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz jakość życia zostały ocenione tylko w badaniach dla tisagenlecleucelu.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

W badaniu JULIET [REDAKTOWANE]

Wyniki uzyskiwane przez pacjentów wskazywały na stopniową poprawę jakości życia chorych, u których występowała odpowiedź na leczenie.

Bezpieczeństwo

Kymriah (tisagenlecleucel)

W badaniu JULIET (mediana okresu obserwacji 19,3 mies.) zaraportowano brak zgonów związanych z leczeniem. 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.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u 80% pacjentów w ciągu pierwszych 8 tyg. okresu obserwacji, w tym w 3. i 4. stopniu nasilenia odpowiednio u 33% i 24% chorych. Najczęstszymi zdarzeniami specjalnego zainteresowania, które wystąpiły w okresie pierwszych 8 tygodni po infuzji były: zespół uwalniania cytokin (58% pacjentów), cytopenie, które nie ustąpiły do 28 dnia (44%), infekcje (34%), zdarzenia neurologiczne (21%) i gorączka neutropeniczna (15%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia nasilenia w badaniu JULIET był: zespół uwalniania cytokin, który wystąpił u 58% pacjentów, anemia (48%), gorączka (35%), obniżona liczba neutrofilów (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.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu A2101J (mediana czasu obserwacji - 28,6 miesięcy), podejrzanymi 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). W badaniu A2101J podano jedynie informację, że u żadnego z badanych pacjentów przyczyną zgonu nie był zespół uwalniania cytokin. Z kolei najczęstszą przyczyną utraty pacjentów były: niewystarczająca liczba limfocytów T do wytworzenia komórek CTL019 (21,7%) oraz szybki postęp choroby (13%).

Chemioterapia ratunkowa

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

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa leku Kymriah opiera się na łącznie 194 pacjentach (w tym dzieciach, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B i DLBCL), którzy otrzymali produkt leczniczy Kymriah w dwóch wieloośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Działania niepożądane wymienione poniżej były obserwowane u 115 pacjentów, którym produkt Kymriah podano w infuzji podczas jednego, wieloośrodkowego, 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%).

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%).

Na stronach 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 monitorowaniem.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem (chemioterapia ratunkowa) we wnioskowanej populacji.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji;

- jedynymi źródłami na temat skuteczności omawianych technologii lekowych były jednoramienne próby kliniczne (zarówno dla produktu leczniczego Kymriah, jak i interwencji alternatywnej);

- jakościowe zestawienie wyników z badań dla tisagenlecleucelu (JULIET, A2101J) oraz dla terapii ratunkowej (badania CORAL) niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności uwzględnionych prób;
- nieuwzględnienie 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;
- ocenę wpływu badanych terapii na jakość życia przeprowadzono jedynie w badaniu rejestracyjnym 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;
- brak pełnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania komparatora we włączonych badaniach uniemożliwia wiarygodne porównanie ocenianej interwencji z terapią ratunkową w tym zakresie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (46 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

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

W analizie nie uwzględniono kosztów potencjalnych terapii stosowanych w celu podtrzymania aktywności komórek CAR-T.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania Kymriah vs chemioterapia ratunkowa wyniósł: [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR progowa cena zbytu netto przy aktualnym progu opłacalności wynosi: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- odsetki pacjentów, u których po zastosowaniu leku Kymriah lub chemioterapii ratunkowej będą w rzeczywistości przeprowadzane HSCT mogą odbiegać od przyjętych w analizie;
- schematy chemioterapii, których skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora nie pokrywają się ze schematami dla których szacowano koszty;

- oszacowany koszt realizacji programu dla wnioskowanej technologii oparty został na [REDAKTOWANE];
- w modelu nie uwzględniono wpływu na jakość życia wystąpienia zdarzeń niepożądanych, innych niż prowadzących do pobytu na oddziale intensywnej terapii, w trakcie trwania leczenia;
- 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;
- w analizach wrażliwości dla większości parametrów testowano wartości alternatywne ustalone arbitralnie, nie przedstawiając dla nich uzasadnienia;
- nieścisłości pomiędzy danymi podanymi w analizie ekonomicznej a danymi widniejącymi w przedłożonym modelu;
- odnotowano zmianę kosztu stosowania bendamustyny, oksaliplatyny, rytuksymabu i epirubicyny względem przyjętych w analizie wnioskodawcy;
- nieuwzględnienie w analizie wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu (tj. piksantronu);

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne w zakresie aktualizacji obliczeń wnioskodawcy względem progu opłacalności w wysokości 155 514 PLN/QALY oraz aktualnych cen leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL z 31.12.2020 r.).

Wartość ICUR oszacowana przy powyższych założeniach wyniosła [REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Obliczenia własne Agencji

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kymriah, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora (chemioterapia ratunkowa – schemat R-IVE) wynosi: [REDAKTOWANE]

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w czteroletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z CUA.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, wobec tego ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet;
- analizy oparte są na treści programu lekowego
- nie uwzględniono wszystkich dostępnych technologii alternatywnych.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając oraz aktualne ceny leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL z 31.12.2020 r.).

Po wprowadzeniu powyższych założeń do modelu wnioskodawcy łączne wydatki inkrementalne, co nie wpływa znacznie na wyniki i wnioski płynące z analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wniosku refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku w ramach nowego programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015/2020).

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 schematów 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 piksantron, 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.

Rekomendacje refundacyjne

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 wysoce kosztowna, 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 zapewni warunki obniżające wartość wskaźnika efektywności kosztowej terapii w stosunku do obecnie stosowanych terapii poprzez obniżenie ceny.

Niderlandzka Agencja HTA 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.

W dwóch spośród odnalezionych rekomendacji, podano warunki finansowania leku. 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, 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 płacenia według

wyników („payment at result”). W rekomendacji podano, że produkt leczniczy Kymriah jest pierwszym produktem leczniczym finansowanym na takich warunkach.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Kymriah jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.161.2020.21.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”
2. Raport nr OT.4331.38.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah, (tisagenlecleucelum) w ramach programu: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”