



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu
lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki
limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.40.2020

Data ukończenia: 15 stycznia 2020 r.

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. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Genzyme Europe B.V., Amgen Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Europe B.V., Amgen Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (Genzyme Europe B.V., Amgen Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Poland Sp. z o.o., Amgen Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o., Amgen Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (Novartis Poland Sp. z o.o., Amgen 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *osoba fizyczna.*

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AKL	analiza kliniczna
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczną
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych
ALT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
APD	analiza problemu decyzyjnego
aPTT	czas kaolinowo-kefalinowy
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. budget impact analysis)
BDP	brak dopasowania
BLIN	Blinatumomab
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	receptor antygenowy
CAT	Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (ang. Committee for Advanced Therapies)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CRP	białko C-reaktywne
CRS	zespół uwalniania cytokin
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CT	tomografia komputerowa
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOS	czas trwania odpowiedzi
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
ELIC	European Leukemia Information Center
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-VAS	wizualna część kwestionariusza EuroQoL
FAS	populacja obejmująca pacjentów z kompletnymi danymi (ang. full analysis set)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GTMPs	grupa leków terapii genowej (ang. Gene-Therapy Medicines)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee)
IVIG	dożylnie preparaty immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica w liczbie punktów (ang. minimal clinically important difference)
MDS	zespoły mielodysplastyczne
mITT	zmodyfikowana grupa pacjentów włączonych do leczenia (ang. modified intention-to-treat)
MRD	odpowiedź molekularna (ang. minimal residual disease response)
MUGA	wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. multi-gated acquisition scan)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NE	niemożliwe do oszacowania/nie osiągnięto
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
ORR	całkowity wskaźnik remisji, (ang. overall remission rate)
PedQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PT	czas protrombinowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
RCT	randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SVC	zespół żyły głównej górnej, (ang. superior vena cava syndrome)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (ang. treatment-emergent adverse events)
TIS	Tisagenlecleucel
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UPRL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
VOD	choroba zarostowa żył, (ang. veno-occlusive disease)
WBC	Krwinki białe (ang. white blood cells)
WLF	wysokość limitu finansowania
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	4
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60

4.3.	Komentarz Agencji	61
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	64
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	72
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	79
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	80
5.4.	Komentarz Agencji	82
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	84
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	88
6.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	88
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	89
6.3.	Komentarz Agencji	89
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	91
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	92
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	93
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	96
11.	Kluczowe informacje i wnioski	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	102
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	106
14.	Źródła.....	107
15.	Załączniki.....	110

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.09.2020
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4500.160.2020.20.AP

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Kymriah (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, 1, worek,
EAN: 05909991384388

Wnioskowane wskazanie:

- Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)
-

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

- Lek dostępny 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
 - 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 września 2020 r., znak PLR.4500.160.2020.20.AP 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 (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek, 1, worek, EAN: 05909991384388.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 października 2020 r., znak OT.4331.40.2020.AS.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5 stycznia 2021 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED], Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków, 2020
- [REDACTED] Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków, 2020
- [REDACTED], Analiza ekonomiczna dla produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, Instytut Arcana, Kraków, [REDACTED]
- [REDACTED], Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, [REDACTED]
- [REDACTED], Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, Instytut Arcana, Kraków, [REDACTED]
- [REDACTED], Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 30 grudnia 2020 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. 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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kymriah (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek, 1, worek, EAN: 05909991384388
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XX71* Inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Tisagenlecleucel
Wnioskowane wskazanie	Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL z komórek B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5×10^6 żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała. - Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do $2,5 \times 10^8$ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała). <p><u>Dawkowanie u dorosłych pacjentów z DLBCL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,6 do 6×10^8 żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała). <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 $\leq 1\ 000$ krwinek/μl. Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\ 000$ krwinek/μl, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.</p>
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.

Źródło: ChPL Kymriah data dostępu 30.11.2020 r.

* https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX71

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1297/001 23 sierpnia 2018 r., ostatnia aktualizacja 17.08.2020 r.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat 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.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Kymriah, data dostępu 30.11.2020 r.

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 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.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w ośrodku natychmiastowy dostęp do tocilizumabu dla każdego pacjenta, jako leku wymaganego w postępowaniu z CRS. Szpitale powinny mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

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 ALL w ChPL 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) dla dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania, w tym bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Kymriah, Wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ALL i DLBCL (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 i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL w wieku poniżej 3 lat, wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ALL (dołączone jako część corocznych raportów z nieinterwencyjnego badania PASS) – raport końcowy – grudzień 2023 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2019 r. produkt leczniczy Kymriah podlegał ocenie Agencji we wskazaniach: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B oraz we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B oporna na leczenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zgodnie z informacją dołączoną do zlecenia MZ dotyczącego ostrej białaczki limfoblastycznej lek Kymriah miał być zastosowany u pacjenta pediatrycznego (11 lat), po niepowodzeniu m.in. Blincyto i Cly/Cy/Eto (klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd), dazatynib, alemtuzumab) (cykl 5-dniowy)¹.

Opinia Agencji dot. zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B była negatywna. Jako uzasadnienie podano małą wiarygodność dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Kymriah. Opinia Rady

¹ Raport AOTMiT nr OT.422.118.2019

Przejrzystości była pozytywna, w uzasadnieniu decyzji wskazano, iż wyniki uzyskiwane u pacjentów z ostrą ALL z komórek B po zastosowaniu tisagenlecleucelu były lepsze niż po zastosowaniu innych leków dostępnych w tym wskazaniu. Ponadto zaznaczono, iż niepewność dotycząca rzeczywistych kosztów terapii i potencjalnie bardzo wysokie obciążenie płatnika publicznego wzbudza wątpliwość Rady.

W tabeli poniżej przedstawiono wcześniejszą Opinię Agencji i Rady Przejrzystości dotyczące stosowania produktu leczniczego Kymriah we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu Kymriah

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Treść
<p>Opinia AOTMiT nr 6/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r.</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.</p>	<p>Kymriah (Tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań. Między innymi wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ALL oraz DLBCL gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023.</p> <p>Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne, gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA.</p> <p><u>Opinia Rady Przejrzystości:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ostra białaczka limfoblastyczna jest nowotworem wywodzącym się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T. Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków / 100 000 ludności rocznie w USA. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35/ mln dzieci. (...) Wyniki uzyskiwane u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B po zastosowaniu produktu Kymriah były lepsze niż po zastosowaniu innych leków dostępnych w tym wskazaniu. (...) Wytuczne NCCN 2020 zalecają Tisagenlecleucel dla pacjentów poniżej 26 r.ż. z ostrą CD-19 dodatnią białaczką limfoblastyczną z komórek B, nawracającą (≥2) lub oporną na leczenie. (...) W publikacji Maude 2018 u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w czasie trwania obserwacji (...) min.: zespół uwalniania cytokin (77%), zmniejszony apetyt (39%), gorączka neutropeniczna (36%), ból głowy (36%). (...) W ocenie analizy kosztów występuje szereg ograniczeń - przede wszystkim nie określono, jakie procedury związane z wytworzeniem produktu Kymriah wchodzi w skład proponowanej ceny. Na rzeczywiste koszty terapii składają się również min. koszty kondycjonowania przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna), koszty premedykacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych, które prawdopodobnie nie są uwzględnione w cenie podanej w zleceniu.</p> <p><u>Uwagi Rady:</u> Rada (opinia 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r.) i Prezes AOTMiT (Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r.)* opiniowali negatywnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (Tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10 C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jednak dowody naukowe akceptowane przez EMA, w odniesieniu do ostrej białaczki limfoblastycznej, wskazują na wyższą skuteczność interwencji, a wymagania dotyczące przeprowadzenia kolejnych badań naukowych dotyczą wyłącznie bezpieczeństwa w populacji poniżej 3 r.ż.</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>

*Ocena dotycząca wskazania: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10 C85.7), raport AOTMiT: OT.422.114.2019

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

W Polsce jedynym ośrodkiem zakwalifikowanym i w pełni przygotowanym do prowadzenia terapii CAR-T Kymriah w analizowanej populacji jest Ponadregionalne Centrum Onkologii Dziecięcej „Przyłodek Nadziei” we Wrocławiu. Ośrodek został zakwalifikowany w listopadzie 2019 r., a zgodnie z informacjami pozyskanymi od wnioskodawcy, personel tego szpitala ukończył techniczny, jakościowy i edukacyjny program wymagany przez Europejską Agencję Leków (EMA) do podawania terapii CAR-T Kymriah (tisagenlecleucel).

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Kymriah, lek będzie dostępny ramach programu lekowego „Leczenie tisagenleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Kymriah.

Produkt leczniczy Kymriah był przedmiotem oceny Agencji w ramach w ramach RDTL we wskazaniu zbliżonym do obecnie ocenianego tj.: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0) oporna na leczenie u pacjenta pediatrycznego po niepowodzeniu wcześniejszych terapii² otrzymując pozytywną opinię Rady Przejrzystości (8/2020) i negatywną opinię Agencji (6/2020).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Kymriah, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

² Raport AOTMiT nr OT.422.118.2019

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

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

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

Do rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-ALL) dochodzi w wyniku transformacji nowotworowej komórki prekursorowej limfocytów. B-ALL charakteryzuje się klonalną proliferacją, zaburzeniem dojrzewania i kumulacją limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach. ALL może rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i innych narządów. Bez wdrożenia leczenia ostra progresja choroby postępuje bardzo szybko.

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

Źródło: PTOK 2005, OT.422.118.2019

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20. roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

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

Źródło: OT.422.118.2019

Etiologia i patogenez

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne (< 5% ALL występuje w zespołach genetycznych, takich jak zespół Downa, zespół Klinefeltera, niedokrwistość Fanconiego czy zespół ataksja–teleangiektazja) i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany (wskazuje się na możliwy związek między zakażeniem wirusem Epsteina-Barr a ALL z dojrzałych komórek B, a także zakażeniem ludzkim wirusem białaczki T- komórkowej typu 1 a ALL/LBL z komórek prekursorowych limfocytów T).

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

Źródło: PTOK 2005, OT.422.118.2019

Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledzi powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Objawy kliniczne:

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

Źródło: OT.422.118.2019

Leczenie i rokowanie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). U prawie połowy pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT*). Leczenie ALL/LBL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Wybór schematu terapeutycznego głównie determinują obecność lub brak genu fuzyjnego BCR-ABL1/t(9;22) oraz wiek chorego.

Źródło: PTOK 2005, OT.422.118.2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ dotyczące pacjentów w wieku 0-25 lat, z podziałem na grupy wiekowe dzieci (0 – < 18 r.ż.) i młodych dorosłych (≥ 18 – 25 r.ż.) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C.91.0, u których zrealizowano świadczenia zdrowotne w latach 2017-2020. Otrzymane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów ≤ 25 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C.91.0, u których zrealizowano świadczenia zdrowotne w latach 2017-2020

Rok	Liczba pacjentów		
	Ogółem	0 - < 18 r.ż.	≥ 18 - 25 r.ż.
2017	2092	1714	378
2018	2136	1774	362
2019	2144	1776	368
2020.06	1613	1367	246

Jednocześnie pozyskano dane NFZ za lata 2017 – czerwiec 2020 dotyczące pacjentów w wieku ≤ 25 r.ż. leczonych w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10

C91.0)". Według danych NFZ w okresie od 2017 do połowy 2020 r. łącznie z programu lekowego skorzystało 226 pacjentów ≤ 25 r.ż. (50 pacjentów w 2017 r., 46 pacjentów w 2018 r., 73 pacjentów w 2019 r. i 57 w pierwszej połowie 2020 r.). Blinatumomab, który podlega refundacji w ramach powyższego programu lekowego został zrefundowany dla 10 pacjentów w wieku 18 – 25 lat w 2019 r. i dla 11 pacjentów w tym samym wieku w pierwszej połowie 2020 r.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów ≤ 25 r.ż. leczonych w latach 2017 - 2020 w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)“

Rok	Liczba pacjentów			
	Łącznie	Blinatumomab	Dasatynib	Ponatinib
2017	50	0	50	0
2018	46	0	46	0
2019	73	10	63	0
I połowa 2020	57	11	46	0

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii.

Komentarz analityków Agencji:

Dane NFZ nie umożliwiają oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego, a także brak możliwości określenia na ile dane NFZ dotyczące wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C91.0 odzwierciedlają liczbę aktywnych przypadków.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines>);
- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (<https://www.eortc.org/guidelines/>);
- *European Leukemia Information Center* (<http://www.leukemia-net.org/content/e35/>);
- *National Comprehensive Cancer Network* (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site);
- *American Society of Clinical Oncology* (<https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk>);
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- *New Zealand Guidelines Group* (www.nzgg.org.nz/search);
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>;
- *TripDataBase*, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- *National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* <http://www.guideline.gov>;
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30 grudnia 2020 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat, ze względu na fakt, iż produkt Kymriah został zarejestrowany do stosowania w Europie w sierpniu 2018 r., natomiast w Stanach Zjednoczonych w sierpniu 2017 r.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 rekomendacji: 4 amerykańskie, w tym 2 *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku (NCCN 2.2020 dotycząca populacji osób dorosłych i NCCN 2.2021

dotycząca populacji pediatrycznej), *National Cancer Institute* (NCI 2020) i *The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2020)*, polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020) oraz europejskie *European Society for Medical Oncology* z 2016 roku (ESMO 2016).

Polskie wytyczne PTOK 2020 w leczeniu opornej i nawrotowej B-ALL rekomendują zastosowanie chemioterapii, immunoterapii lub leczenia skojarzonego. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT. W leczeniu ratunkowym opornej/nawrotowej B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych tj. rytuksymab, inotuzumab ozogamycyny, blinatumumab.

Wytyczne europejskie ESMO z 2016 roku wskazują, że nie ma uniwersalnego schematu leczenia dla tej grupy chorych oraz brakuje dowodów opartych na badaniach randomizowanych. Jako nowe, obiecujące terapie wymieniono leki takie jak blinatumumab, inotuzumab ozogamycyny, terapię CAR-T u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL. Wytyczne wskazują na możliwość przyjmowania CAR-T w ramach badania klinicznego. Należy zauważyć, iż wytyczne ESMO 2016 zostały opublikowane przed zarejestrowaniem produktu Kymriah w Europie.

Wytyczne NCCN 2020 rekomendują stosowanie m.in. tisagenlecleucelu u pacjentów z B-ALL bez chromosomu Philadelphia (Ph-) po pierwszym nawrocie po HSCT, z zastrzeżeniem, iż dotyczy to pacjentów poniżej 26. roku życia z oporną B-ALL lub minimum 2 nawrotami choroby. W przypadku pacjentów z B-ALL Ph+ tisagenlecleucel jest wymieniany jako jedna z rekomendowanych terapii dla pacjentów z nietolerancją lub opornością na TKI lub w przypadku nawrotu po HSCT. Tisagenlecleucel jest rekomendowany przez wytyczne NCCN 2020 również jako jedna z opcji terapeutycznych dla pacjentów z wielokrotnym nawrotem/chorobą oporną na leczenie. Obok terapii z zastosowaniem tisagenlecleucelu w przypadku B-ALL Ph- wytyczne rekomendują stosowanie różnych schematów chemioterapii, blinatumumab i inotuzumab ozogamycyny (osoby dorosłe). Blinatumumab i inotuzumab ozogamycyny są również rekomendowane do stosowania u pacjentów z B-ALL Ph+.

W zakresie terapii tisagenlecleucelem w wytycznych NCCN 2020 wskazano, iż rola konsolidującego allogenicznego HSCT po jego zastosowaniu nie jest jasna. Utrzymanie się tisagenlecleucelu we krwi obwodowej i trwała aplazja limfocytów B była związana z trwającą odpowiedzią kliniczną bez konieczności przeprowadzenia następującego HSCT.

Wytyczne NCI 2020 w przypadku drugiego lub późniejszego nawrotu wskazują na zastosowanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), jak również chemioterapii z podaniem bortezomibu. Dodatkowo wskazano, iż w badaniach klinicznych uzyskano wysoki wskaźnik remisji i poprawy krótkoterminowej w populacji pacjentów z wielokrotnie nawrotową B-ALL. Terapia CAR-T obok drugiego ablacyjnego allo-HSCT jest również wymiana w postępowaniu w przypadku nawrotu B-ALL po allo-HSCT. Natomiast zgodnie z wytycznymi postępowanie w przypadku opornej ALL obejmuje blinatumumab, inotuzumab ozogamycyny (nieprzebadany w populacji dzieci) i terapię CAR-T.

Wytyczne SITC 2020 rekomendują stosowanie terapii CAR-T u pacjentów z nawrotową ALL po terapii II i/lub III linii. W przypadku pacjentów z ALL, u których doszło do nawrotu lub oporności na terapię CAR-T, nie udało się osiągnąć konsensusu co do zalecanego, jednego, preferowanego leczenia. Potencjalne opcje mogą obejmować terapię limfocytami CAR-T ukierunkowaną na różne antygeny, blinatumumab lub allo-HSCT (jeśli pacjent się kwalifikuje).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej</p> <p>Choroba oporna i nawrotowa</p> <p>Podejmując decyzję dotyczącą wyboru terapii ratunkowej, należy uwzględnić: rodzaj uzyskaną odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie, czas trwania odpowiedzi, wiek chorego i podtyp choroby, a także dostęp do nowych terapii i badań klinicznych (IIA).</p> <p>Leczenie ratunkowe ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii, immunoterapii lub leczeniu skojarzonym pozwala uzyskać CR u nie więcej niż 30–50% chorych, a czas odpowiedzi nie przekracza zwykle 5–6 miesięcy. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT u wszystkich chorych, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji (IIA). należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku ekspresji antygenu CD20 można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Ida (IIA); ○ do przeciwciał monoklonalnych, które zostały zarejestrowane w leczeniu odpornej i nawrotowej B-ALL należą: inotuzumab ozogamycyny – przeciwciało anti-CD22 związane z kalicheamycyną oraz blinatumumab – przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciw antygenowi CD19 i CD3, które angażuje limfocyty T w niszczenie komórek z ekspresją CD19 (IA). <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p>NCCN 2.2021 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia <u>pacjentów pediatrycznych</u> z ostrą białaczką limfoblastyczną (panel ekspertów włącza do populacji rozpatrywanej pacjentów do 18 r.ż., oraz częściowo populację nastolatków i młodych dorosłych do 30 r.ż., którzy rozpoczęli leczenie przez onkologa w ośrodku pediatrycznym).</p> <p><u>B-ALL pierwszy nawrót po HSCT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie kliniczne (preferowane) <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku Ph-* <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia UKALL R3 • schemat COG AALL01P2 • schemat ALL-REZ BFM 90 • schemat COG AALL07P2 • blinatumomab • tisagenlecleucel (pacjenci poniżej 26. roku życia z oporną B-ALL lub min. 2 nawrotami choroby) <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć udział w badaniu klinicznym pacjentów z nawrotową/oporną B-ALL z celowaną terapią na CD19, CD22, inny antygen lub pacjentów po nawrocie po wykonanym HSCT; ○ rozważyć udział w badaniu z humanizowanymi lub ludzkimi domenami CAR wiążącymi komórki T; • inotuzumab ozogamycyny (jeśli B-ALL; niezarejestrowany w populacji dziecięcej przez FDA) • schematy zawierające klofarabinę np. klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd • schematy zawierające fludarabinę (FLAG-IDA: fludarabina, cytarabina, G-CSF ± idarubicyna) • schematy w oparciu o wysokie dawki cytarabiny (np. wysoka dawka cytarabiny, pegaspargas) ○ W przypadku Ph+* <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne rekomendowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia podstawowa + TKI (po osiągnięciu odp. całkowitej HSCT) • schematy zalecane również u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL Ph(-) w skojarzeniu z TKI z poniższej listy: <ul style="list-style-type: none"> ○ dasatyn b ○ imatynib. • blinatumomab (u pacjentów z nietolerancją lub opornością na TKI) • tisagenlecleucel (u pacjentów z nietolerancją lub opornością na TKI lub nawrocie po HSCT) • inotuzumab ozogamycyny (u pacjentów z nietolerancją lub opornością na TKI) <p>W przypadku osiągnięcia odpowiedzi całkowitej wytyczne zalecają rozważenie HSCT</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nieosiągnięcia odpowiedzi całkowitej zaleca się postępowanie jak w przypadku wielokrotnych nawrotów i choroby opornej na leczenie.</p> <p><u>Wielokrotny nawrót/choroba oporna na leczenie**</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie kliniczne (preferowane) • Chemioterapia • Blinatumomab w przypadku B-ALL • Tisagenlecleucel w przypadku B-ALL • Inotuzumab w przypadku B-ALL <p>W przypadku osiągnięcia odpowiedzi całkowitej wytyczne zalecają rozważenie HSCT.</p> <p>W przypadku nieosiągnięcia odpowiedzi całkowitej zaleca się zastosowanie terapii alternatywnej (j.w. zgodnie z rozpoznaniem Ph-, Ph+) i/lub najlepsze leczenie wspomagające i terapię paliatywną.</p> <p>W zakresie terapii tisagenlecleucelem wskazano, iż rola konsolidującego allogenicznego HSCT po jego zastosowaniu nie jest jasna. Utrzymanie się tisagenlecleucelu we krwi obwodowej i trwała aplazja limfocytów B była związana z trwającą odpowiedzią kliniczną bez konieczności przeprowadzenia następującego HSCT.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> wszystkie zalecenia przedstawione powyżej jeżeli nie wskazano inaczej są kategorii 2A – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, panuje jednogłębność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia; kategoria 1 – zalecenia oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości, panuje jednogłębność NCCN odnośnie tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe.</p>
<p>NCCN 2.2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów dorosłych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną</p> <p>W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u młodych dorosłych i osób dorosłych:</p> <p><u>Postępowanie w opornej lub nawrotowej ALL Ph(-):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym • blinatumomab (B-ALL) (kategoria 1) • inotuzumab ozogamycyny (B-ALL) (kategoria 1) • tisagenlecleucel (pacjenci w wieku poniżej 26 lat z chorobą oporną na leczenie lub z 2 lub więcej nawrotami choroby) • chemioterapia (w przypadku pacjentów z nawrotem, który wystąpił po okresie dłuższym niż 3 lata od wstępnej diagnozy, należy rozważyć leczenie schematem indukcyjnym). <p><u>Postępowanie w opornej lub nawrotowej ALL Ph(+):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym • inhibitor kinazy tyrozynowej ± chemioterapia lub inh bitor kinazy tyrozynowej ± kortykosteroidy • blinatumomab (osoby z nietolerancją lub opornością na inhibitor kinazy tyrozynowej, jeśli B-ALL) • inotuzumab ozogamycyny (osoby z nietolerancją lub opornością na inhibitor kinazy tyrozynowej, B-ALL) • tisagenlecleucel (pacjenci w wieku poniżej 26 lat z B-ALL oporną na leczenie lub z 2 lub więcej nawrotami choroby i niepowodzeniem dwóch inhibitorów kinazy tyrozynowej). <p>W obu przypadkach po przeprowadzonym leczeniu należy rozważyć przeprowadzenia przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W przypadku stosowania tisagenlecleucelu rola przeszczepu allogenicznego nie jest jasna. Utrzymanie się tisagenlecleucelu we krwi obwodowej i trwała aplazja limfocytów B była związana z trwającą odpowiedzią kliniczną bez konieczności przeprowadzenia HSCT.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> wszystkie zalecenia przedstawione powyżej jeżeli nie wskazano inaczej są kategorii 2A – zalecenia oparte na dowodach naukowych niższej jakości, panuje jednogłębność NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia; kategoria 1 – zalecenia oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości, panuje jednogłębność NCCN odnośnie tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe.</p>
<p>NCI 2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowej i opornej dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej</p> <p><u>Postępowanie w przypadku ≥ 2 nawrotu ALL w szpiku kostnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • właściwym postępowaniem jest kwalifikacja pacjentów z nawrotem, którzy osiągnęli drugą całkowitą remisję do przeszczepienia komórek szp ku kostnego • długoterminowe przeżycie chorych, którzy doświadczyli drugiej wznowy choroby szacuje się na poziomie nie wyższym niż 10-20% • bortezomib w połączeniu ze standardową chemioterapią w badaniach klinicznych pozwolił na uzyskanie całkowitej remisji na poziomie 70-80% [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiiA-3iiiDiv], co w konsekwencji, u pacjentów, u których uzyskano CR i wykonano przeszczepienie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>komórek szpiku kostnego (HSCT) skutkowało wyleczeniem 20-35% chorych [wiarygodność dowodów naukowych: 3iiA].</p> <p>Dodatkowo opisano, iż w badaniach klinicznych wykazano wysoki wskaźnik remisji i poprawy krótkoterminowej po terapii CAR-T pacjentów z wielokrotnie nawrotową B-ALL (pacjenci po chemioterapii, a następnie po HSCT), prowadzona jest obserwacja długoterminowa. Terapia blinatumomabem, jak również inotuzumabem ozogamycyny w badaniach pozwoliły na uzyskanie remisji u pacjentów, którzy zostali następnie poddani HSCT. Nie przeprowadzono jeszcze badań porównujących terapię CAR-T z terapiami immunologicznymi (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny) w omawianej populacji.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku nawrotu B-ALL po allo-HSCT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CAR-T (wskaźnik odpowiedzi EFS przekraczał 50% po 12 mies. w grupie pacjentów, u których można skutecznie odstawić immunosupresję i nie mają GVHD) • drugi ablacyjny allo-HSCT (Poziom dowodu: 3iiA) (pacjenci, którzy nie mogą być poddani terapii CAR-T) • drugi ablacyjny allo-HSCT poprzedzony protokołem o zredukowanej intensywności ale tylko u pacjentów, którzy osiągnęli CR potwierdzoną cytometrią przepływową (poziom dowodu: 2A) • infuzja leukocytów dawcy charakteryzuje się ograniczonymi korzyściami dla pacjentów (poziom dowodu: 3iiiA) • w przypadku wystąpienia izolowanego nawrotu w OUN lub jądrach po HSCT, nie wiadomo czy drugi allo-HSCT jest konieczny. W małej serii przypadków wykazano przeżycie wybranej grupy pacjentów po zastosowaniu samej chemioterapii lub kolejnego allo-HSCT poprzedzonego chemioterapią (poziom dowodów: 3iA). <p><u>Postępowanie w przypadku odpornej ALL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • blinatumomabu (w badaniach klinicznych zastosowanie blinatumomabu w populacji (<18 r.ż.) z nawrotową/oporną na leczenie B-ALL pozwoliło na osiągnięciu całkowitej remisji choroby u 39% chorych) • inotuzumab ozogamycyny (w badaniach dla dorosłych z oporną na leczenie/nawrotową ALL pozwolił na osiągnięciu CR na poziomie 80%. Inotuzumab nie został szeroko przebadany w populacji dzieci z B-ALL, a tym samym nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania w tej grupie chorych) • terapia CAR-T. <p><u>Standardowa terapia izolowanego pozaszpikowego nawrotu ALL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia ogólnoustrojowa i dooponowa • radioterapia czaszkowa i czaszkowo-rdzeniowa (ang. cranial or craniospinal radiation) • HSCT. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>2 – nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>3i – opisy serii przypadków lub inne badania obserwacyjne (oparte na populacjach)</p> <p>3ii – opisy serii przypadków lub inne badania obserwacyjne (nieoparte na populacjach);</p> <p>3iii – opisy serii przypadków lub inne badania obserwacyjne (np. kohortowe lub kliniczno-kontrolne);</p> <p>W oparciu o punkty końcowe: A. całkowita śmiertelność lub całkowite przeżycie w zdefiniowanym czasie; Div. pośrednie surowce, wskaźnik odpowiedzi guza; Di. Przeżycie bez progresji</p> <p>źródło: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq</p>
<p>SITC 2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania zewnętrznego</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć włączenie pacjenta do badania klinicznego na każdym etapie leczenia • nowe, eksperymentalne leki powinny być podawane w ośrodkach, które mają odpowiednie wsparcie, infrastrukturę oraz specjalistów <p><u>Postępowanie w przypadku nawrotu B-ALL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci powinni otrzymać immunoterapię jako terapię pomostową w celu wywołania remisji przed allo-HSCT • należy rozważyć włączenie do badania klinicznego, leczenia blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny lub allo-HSCT pacjentów z nawrotową ALL po jednej wcześniejszej linii terapii • w przypadku pacjentów z nawrotową postacią B-ALL i dużym obciążeniem chorobą w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny, a następnie blinatumomabu w przypadku nawrotu choroby lub dodatniego wyniku MRD (w oparciu o doświadczenie kliniczne i konsensus panelu ekspertów) • ze względu na fakt, iż inotuzumab ozogamycyny zwiększa ryzyko SOS / VOD w kolejnych przeszczepach, należy ograniczyć liczbę cykli, jeśli planuje się allo-HSCT

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T jest zdecydowanie zalecana u pacjentów z nawrotową ALL po terapii drugiej i / lub trzeciej linii. W przypadku pacjentów z ALL, u których doszło do nawrotu lub oporności na terapię CAR-T, nie udało się osiągnąć konsensusu co do zalecanego, jednego, preferowanego leczenia. Potencjalne opcje mogą obejmować terapię limfocytami CAR-T ukierunkowaną na różne antygeny, blinatumomab lub allo-HCT (jeśli pacjent się kwalifikuje). • rytuksymab jest zalecany do stosowania u pacjentów z CD20 + B-ALL. <p><i>Sila zaleceń: zalecenia zostały oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie panelu ekspertów. Konsensus został zdefiniowany jako $\geq 75\%$ zgodności między członkami panelu ekspertów</i></p>
<p>ESMO 2016 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz okresu obserwacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</p> <p><u>W wytycznych opisano m.in. postępowanie w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej nawrotowej lub opornej na leczenie u osób dorosłych.</u></p> <p>Wskazano, że nie ma uniwersalnego schematu leczenia dla tej grupy chorych oraz brakuje dowodów opartych na badaniach randomizowanych. Niemniej, istnieje konsensus dotyczący podejścia do leczenia pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie ALL. W przypadku pacjentów z krótkim i długim okresem remisji (>18/24 mies.), u których rozważane jest zastosowanie reindukcji należy zastosować odmienne leczenie. Nie ma ustalonej standardowej terapii reindukcyjnej, najczęściej stosowane są nowe leki.</p> <p>Wskazuje się nowe leki takie jak blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny, które wykazują obiecujące rezultaty w badaniach klinicznych II fazy porównujących je do chemioterapii standardowej (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B). Wytyczne wskazują na możliwość przyjmowania CAR-T w ramach badania klinicznego</p> <p>W wytycznych wymieniono schematy chemioterapii stosowane w tej grupie pacjentów w Europie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy zawierające fludarabinę i antracyklinę np. FLAG-Ida (fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów – GCSF, idarubicyna), • schematy zawierające klofarabinę (np. schemat klofarabina w skojarzeniu z cytarabiną, cyklofosfamidem lub etopozydem), • liposomalna winkrystyna, czy też nelarabina. <p>U pacjentów z nawrotową B-ALL z obecnością chromosomu Filadelfia należy zaproponować inhibitory kinazy tyrozynowej nowej generacji. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie nilotinibem, dasatynibem, a pacjenci z mutacją T315I – ponatynibem. U większości chorych występuje konieczność przeprowadzenia przeszczepienia szpiku.</p> <p><u>Metodyka:</u> dostępna na stronie internetowej http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology</p>

*w przypadku I nawrotu – jeśli nawrót wystąpił ponad 3 mies. od pierwotnej diagnozy, należy rozważyć leczenie schematem indukcyjnym

**terapia prowadzona zgodnie z rozpoznaniem Ph-, Ph+

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, B-ALL – ALL z komórek B, SOS - zespołu niedrożności zatok wątrobowych, *ang. sinusoidal obstruction syndrome*, VOD - choroba zarostowa żył, *ang. veno-occlusive disease*

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Podczas prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich na temat stosowania produktu Kymriah w populacji z ostrą białaczką limfoblastyczną.

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, na dzień 1 stycznia 2021 r. ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ostrobiałaczka limfoblastyczna refundowane są:

- w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”: dazatynib, ponatynib, blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny,
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach oznaczonych kodem ICD10 C91.0 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cysplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarybicycyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, klofarabina (leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), imatynib (z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+)), mitoksantron (leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR), jak i wysokiego ryzyka (HR)), kryzantaspaza w przypadku: stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylovaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli).
- W ramach Jednorodnych Grup Pacjentów refundowane są świadczenia:
 - S21 - Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych,
 - S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA
 - S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał produkt leczniczy Blincyto (blinatumomab). Jednocześnie wskazano, iż brak jest obecnie w pełni adekwatnego komparatora dla terapii opartej o wykorzystanie tisagenlecleucelu (Kymriah).

Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 7.1 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Blincyto (blinatumomab)	<p>Jak wskazano w APD wnioskodawcy: <i>Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji oraz [redacted] CAR-T w postaci tisagenlecleucelu jest bowiem terapią ratującą życie, której celem jest wyleczenie pacjenta, a podawana jest w sytuacji braku innych możliwości leczenia (...).</i></p> <p>W uzasadnieniu wyboru blinatumomabu jako komparatora wskazano m. in., iż: <i>„część obowiązuje wytycznych klinicznych (NCCN) w analizowanej populacji pacjentów dopuszcza stosowanie klasycznych schematów chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, iż w sytuacji dostępu do rekomendowanych zaawansowanych metod leczenia w postaci przeciwciał monoklonalnych, jak blinatumomab czy inotuzumab oraz terapii genowej w</i></p>	<p>Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz fakt, iż produkt Blincyto podlega refundacji w ocenianym wskazaniu, wybór blinatumomabu jako komparatora dla ocenianej interwencji uznano za zasadny.</p> <p>Jednocześnie w analizach nie uwzględniono możliwości zastosowania schematów chemioterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny wskazywanych w wytycznych klinicznych jako opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>postaci CAR-T (tisagenlecleucel), stosowanie przestarzałych form leczenia jest niejednokrotnie bezzasadne, bowiem ich rolę, w związku z niską efektywnością w zakresie kluczowych parametrów analizy przeżycia czy częstości uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie, jest często jedynie podtrzymanie stanu zdrowia pacjenta.</i></p>	

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał lek Blincyto (blinatumomab), który na dzień złożenia wniosku podlegał refundacji w ramach programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B (B-ALL) i u pojedynczych pacjentów z populacji pediatrycznej w ramach RDTL. Należy zauważyć, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. produkt Blincyto został objęty finansowaniem również w populacji pediatrycznej z B-ALL bez chromosomu Philadelphia.

Wskazania refundacyjne produktu Blincyto w populacji pediatrycznej są w dużej mierze zgodne ze wskazaniami dla produktu Kymriah: do leczenia kwalifikowane są dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, u których nie wystąpiła remisja hematologiczna niezależnie od linii leczenia, wystąpiła wznova hematologiczna choroby po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, wystąpiła wznova hematologiczna po wcześniejszej allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych.

Podkreślić jednak należy, iż do leczenia produktem Blincyto w programie lekowym kwalifikowani są wyłącznie chorzy (zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci), „u których nie ma przeciwwskazań do wykonania allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu blinatumomabem”. W programie wskazano również, iż „celem jest wykonanie allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych po jednym lub dwóch cyklach leczenia blinatumomabem u chorych, którzy uzyskują całkowitą remisję.”

Na podstawie powyższych informacji, można uznać, iż refundowanym komparatorem dla produktu Kymriah w większości analizowanych wskazań jest produkt Blincyto w połączeniu z przeszczepem HSCT, natomiast u pacjentów, u których, z przyczyn wcześniej niemożliwych do przewidzenia, nie dokonano przeszczepienia po zastosowaniu blinatumomamu – blinatumomab bez następującego HSCT.

[redacted] należy uznać, iż produkt Blincyto w przypadku ww. wskazań nie stanowi odpowiedniego komparatora, a technologię alternatywną w tej sytuacji stanowi chemioterapia, która była dotychczas jedyną dostępną w warunkach polskich (refundowaną) i rekomendowaną przez wytyczne kliniczne metodą postępowania w populacji pediatrycznej.

Analitycy Agencji zgłosili uwagę o braku uwzględnienia chemioterapii ratunkowej jako komparatora w analizach w ramach pisma w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przez analizę wnioskodawcy. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał m.in., iż: „wśród pacjentów z nawrotowymi postaciami pB-ALL rokowanie jest bardzo złe, a wrażliwość na kolejne linie chemioterapii jest znacząco obniżona, co rzutuje na efektywność leczenia z zastosowaniem standardowych czy wysokodawkowych schematów chemioterapii. Do niedawna, tj. przed erą nowoczesnych metod leczenia (immunoterapia, terapia genowa) wytyczne i praktyka kliniczna nie wskazywały w takiej sytuacji innych skutecznych opcji leczenia, a użycie standardowych chemioterapeutyków miało bardzo często jedynie paliatywny charakter.

[REDACTED]

Analitycy Agencji pragną zauważyć, iż w świetle aktualnych wytycznych klinicznych w analizowanej populacji pacjentów dopuszcza się stosowanie chemioterapii ratunkowej. W obecnej sytuacji (brak finansowania terapii genowej w postaci CAR-T) oraz w sytuacji ograniczeń wskazań do stosowania produktu Blincyto, stosowanie chemioterapii mieści się w zakresie aktualnej praktyki medycznej.

Jednocześnie w analizach nie uwzględniono możliwości zastosowania produktu Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) wskazywanego w wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna możliwa do zastosowania u pacjentów dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B zarówno z obecnością chromosomu Philadelphia, jak i bez jego obecności. Dodatkowo zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny nie wymaga następnego allo-HSCT.

Należy podkreślić, iż refundowane wskazania dla leku Blincyto nie obejmują całej populacji wnioskowanej dla produktu Kymirah również w zakresie dorosłych pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia.

W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie uwzględnienia inotuzumabu ozogamycyny jako komparatora wskazano, iż *„inotuzumab ozogamycyny jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, a wyniki badań rejestracyjnych dotyczą pacjentów, z których znaczna część była leczona uprzednio jedną linią. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej, co jest niewystarczającym kryterium do stosowania Kymirah. Ponadto jak wskazują zapisy zamieszczone w wytycznych NCCN 2020, stosowane inotuzumabu ozogamycyny wiąże się z wysokim ryzykiem hepatotoksyczności, w tym wystąpienia zagrażających życiu postaci choroby weno-okluzyjnej wątroby oraz wzrostem ryzyka zgonu wynikającego z braku odpowiedzi na leczenie po przeprowadzeniu przeszczepu HSCT”*.

Wnioskodawca wskazał również, iż [REDACTED]

[REDACTED]

Należy zauważyć, iż fakt, rzadkiego występowania genu Philadelphia we wnioskowanej populacji, nie może wpływać na wykluczenie aktywnego komparatora jakim jest inotuzumab ozogamycyny, który jest refundowany zarówno w populacji pacjentów z B-ALL z chromosomem Philadelphia i bez niego. Aczkolwiek można uznać, iż porównanie produktu Kymirah z produktem Besponsa w populacji pacjentów Ph+, [REDACTED] nie znajduje uzasadnienia.

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 wnioskodawcy było przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanej 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.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja 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	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia**	-
Interwencja	Kymriah (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji - autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab 	-	Wybór blinatumomabu jako komparatora dla ocenianej interwencji uznano za zasadny. Jednocześnie w analizie klinicznej nie uwzględniono wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu. Szczegółowy komentarz w zakresie alternatywnych technologii przedstawiono w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. relapse-free survival) odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. overall response rate), całkowita remisja (CR, ang. complete remission), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi) oraz całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. non response) czas trwania remisji (DoR, ang. duration of remission) jakość życia – w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D) (lub inne kwestionariusze) przeszczepienie allo-HSCT 	<ul style="list-style-type: none"> Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne tisagenlecleucelu, immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii • utrata pacjentów z badania /z leczenia • zgony 		
Typ badań	Analiza główna [^] : <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne; • randomizowane badania kliniczne; • prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji; • badania jednoramienne 	<ul style="list-style-type: none"> • badania / analizy retrospektywne; • opisy oraz serie przypadków, • badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi; • badania przedkliniczne 	-
	Analiza efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • badania typu real-life experience (m.in. dane z rejestrów, dane postmarketingowe) 	-	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane; • Liczba pacjentów w badaniu ≥ 10; • Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; • Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki cząstkowe), publikacje typu list, komentarz, w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe	-

*w uzasadnionych przypadkach uwzględnione zostaną również wyniki dla szerszej populacji (np. ALL ogółem, tj. z komórek B lub T);
[^]Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził poszerzoną analizę bezpieczeństwa, w ramach której włączono również badania wykluczone z analizy głównej (niepełniające predefiniowanych kryteriów włączenia), w których oceniano profil bezpieczeństwa tisagenlecleucelu, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library w dniu 4.03.2020 r. Przeszukano również strony internetowe czasopism Blood i American Society of Hematology.

Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych publikacjach.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono również wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa udostępnianych na stronach internetowych URPLWMiPB, EMA, FDA oraz WHO UMC.

Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do ocenianej interwencji oraz uwzględnionego komparatora, tj. blinatumomabu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy w zakresie ocenianej interwencji zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania dla ocenianej interwencji.

Jednocześnie w strategii wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora zastosowano zawężenie wyszukiwania do populacji pediatrycznej i młodzieży przez co istnieje ryzyko pominięcia badań odnoszących się do pacjentów w wieku od 18 do 25 lat, których również dotyczy wnioskowane wskazanie.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca jako wyjaśnienie powyższej kwestii wskazał: *Przeprowadzenie na potrzeby przeglądu badań dla komparatora w postaci Blincyto, strategii wyszukiwania zawężonej dla populacji pediatrycznej i młodzieży wynikało z dwu kwestii: 1) w procesie identyfikacji prób klinicznych dla blinatumomabu posłkowano się upublicznionym przeglądem systematycznym*

opracowanym na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Blincyto³, który zaktualizowano od wymienionej w analizach daty wyszukiwania w zakresie przeglądu badań dla blinatumomabu oraz 2) do prób klinicznych dla tisagenlecleucelu kwalifikowano pacjentów w znacznej mierze <18 roku życia. W badaniach włączonych do przeglądu dla Kymriah dorośli pacjenci stanowili bowiem odpowiednio: 17,3% (ELIANA), 15,5% (ENSIGN) i 9% (Pedi CART19) (...).

Wnioskodawca wskazał również, iż jedynym badaniem dotyczącym oceny blinatumomabu w zbliżonym wskazaniu jest próba TOWER, do której kwalifikowano dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B. Jako efekt przeprowadzonej randomizacji ze stratyfikacją względem wieku, w badaniu wyodrębniono wyniki dla populacji pacjentów poniżej 35. roku życia (<35 lat vs ≥35 lat). Nie wyodrębniono danych dla przedziału wiekowego od 18 do 25 lat, z tego powodu *nie podjęto próby przeprowadzenia porównania z danymi klinicznym uzyskanymi dla tisagenlecleucelu ze względu na znaczne ograniczenia metodologiczne takiego porównania i co za tym idzie również ryzyko błędnego wnioskowania*⁴.

Zdaniem analityków Agencji zastosowanie ograniczenia populacji na etapie strategii wyszukiwania jest nieprawidłowe i pozostaje niespójne z ocenianym wskazaniem, ograniczając tym samym czułość wyszukiwania po stronie komparatora.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 26.10.2020 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań opublikowanych do daty złożenia wniosku, które mogłyby zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy. Jednocześnie odnaleziono publikację Locatelli 2020, przedstawiającą metodologię oraz dodatkowe wyniki badania RIALTO. W związku z powyższym, w razie potrzeby, wyniki raportowane przez wnioskodawcę zostały uzupełnione przez analityków Agencji o dane z publikacji Locatelli 2020.

Zidentyfikowano również dwa badania typu real-world opublikowane w postaci pełnotekstowej (Pasquini 2020, Rafaniello 2020). Do wyników niniejszych badań odniesiono się w rozdz. 4.2.2 niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt Kymriah (tisagenlecleucel, TIS) z wybranym komparatorem, tj. blinatumomabem (BLIN) we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono trzy jednoramienne badania pierwotne dotyczące stosowania produktu Kymriah u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL):

- ELIANA - B2202 (publikacje pełnotekstowe: Maude 2018, Laetsch 2019; abstrakty: Dietz 2017, Grupp 2018, Grupp 2019) – główne badanie dla ocenianej interwencji, stanowiące próbę II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (pB-ALL) (badanie w toku);
- ENSIGN - B2205J (abstrakt i poster konf.: Maude 2016, Maude 2018a) – badanie II fazy oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną pB-ALL (badanie zakończone);
- Pedi CART19 - B2101J (abstrakty: Maude 2016a, Levine 2016) – badanie fazy I/IIa oceniające bezpieczeństwo, tolerancję oraz możliwości podania tisagenlecleucelu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi z obecnością CD19. Celem tego badania była również ocena i dostosowanie dawki TIS.

oraz 2 badania jednoramienne dotyczące stosowania blinatumomabu (BLIN):

- MT103-205 (publikacje pełnotekstowe: von Stackelberg 2016, Gore 2018) – badanie główne dla blinatumomabu, stanowiące próbę fazy I/II określające dawkowanie (I faza) oraz oceniające jego efektywność kliniczną u dzieci z nawrotową/oporną pB-ALL (II faza);
- RIALTO (abstrakty: Locatelli 2018, Locatelli 2019) – badanie typu „expanded access study”, przedstawione w ramach analizy wnioskodawcy jako dodatkowe/uzupełniające.

³Przegląd systematyczny na potrzeby wniosku refundacyjnego Blincyto <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6262-194-2019-zlc>

⁴Szczegółowe wyjaśnienia wnioskodawcy zawierają się w piśmie przekazującym odpowiedzi na uwagi Agencji w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano również badań z grupą kontrolną, które mogłyby zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne. W związku z tym, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jakościowe zestawienie wyników badań jednoramiennych włączonych dla tisagenlecleucelu (ELIANA, ENSIGN + Pedi CART19) oraz blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO).

Jednocześnie podstawę analizy wnioskodawcy w zakresie porównania efektywności klinicznej TIS vs BLIN stanowią wyniki opracowane

W przeglądzie wnioskodawcy nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Niemniej, wnioskodawca w ramach analizy efektywności praktycznej uwzględnił również wyniki raportowane w abstraktach konferencyjnych Bader 2019 i Bader 2020, Dourthe 2019 i Dourthe 2019b, Grupp 2019 RWE i Pasquini 2019 – CIBMTR CT registry oraz Leahy 2019 dotyczące stosowania produktu Kymriah w populacji pacjentów z oporną/ pB-ALL w ramach realnej praktyki medycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań eksperymentalnych włączonych do analizy wnioskodawcy. Szczegółowy opis uwzględnionych badań zaprezentowano w rozdz. 12.5, 12.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Kymriah (tisagenlecleucel)			
<p>ELIANA / B2202 (publ. pełnotekst.: Maude 2018, Laetsch 2019; abstrakty konf.: Dietz 2017, Grupp 2018, Grupp 2019; ██████████)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki komórkowej TIS w populacji dzieci i młodych dorosłych z oporną/nawrotową postacią B-ALL</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> dla I punktu końcowego: hipoteza zerowa: ORR > 20%; hipoteza alternatywna: ORR ≥ 45%</p> <p><u>Analiza danych:</u> dla populacji FAS (dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek infuzję ocenianego leku)</p> <p><u>Interwencja:</u> jednorazowa infuzja tisagenlecleucelu, wyprodukowanego <i>ex vivo</i> z użyciem autologicznych limfocytów T pacjenta, poddanych modyfikacji przy użyciu wektora lentiwirusowego w ten sposób, aby wykazywały one ekspresję receptora antygenowego anty-CD19</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≤ 50 kg: 2,0 do $5,0 \times 10^6$ transdukowanych żywych komórek T/kg pacjenci 50 kg: 1,0 do $2,5 \times 10^6$ transdukowanych żywych komórek T/kg Mediana dawki w postaci wlewu: $1,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych (zakres: 0,03 – $2,6 \times 10^8$) Mediana dawki TIS dostosowanej do masy ciała: $3,1 \times 10^6$ komórek CAR-pozytywnych/kg <p><u>Okres obserwacji (od podania infuzji do punktu odciążenia danych):</u> Maude 2018: mediana 13,3 mies. (2,1; 23,5)</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 3 lat podczas screeningu oraz ≤ 21 lat podczas postawienia diagnozy; Nawrotowa/oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B: <ul style="list-style-type: none"> drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, lub nawrót w szpiku kostnym w dowolnym momencie po allo-SCT i upływanie ≥ 6 mies. po SCT w momencie podania tisagenlecleucelu, lub oporność pierwotna (brak osiągnięcia całkowitej remisji po leczeniu 2 cyklami chemioterapii) lub chemooporność (brak osiągnięcia całkowitej remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii stosowanej w leczenie nawrotu choroby), lub w przypadku ALL z obecnością chromosomu Filadelfia – nietolerancja, przeciwwskazanie lub niepowodzenie 2 linii inhibitorów kinazy tyrozynowej, lub pacjent niekwalifikujący się do allo-SCT ze względu na stan zdrowia Szpiczek kostny z ≥ 5% limfoblastów na podstawie oceny morfologicznej podczas badań przesiewowych; W przypadku pacjentów z nawrotem, udokumentowana ekspresja receptora CD19 na komórkach guza w szpiku kostnym lub we krwi obwodowej za pomocą cytometrii przepływowej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania; Przewidywane przeżycie > 12 tygodni; Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat) ≥ 50. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie za pomocą terapii anty-CD19 lub anty-CD3; Izolowana wznowa pozaszpikowa; Współistniejące, uwarunkowane genetycznie choroby związane ze szpikiem kostnym; Białaczka/Chtëniak Burkitta; Wcześniejszy nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka skóry lub szyjki macicy <i>in situ</i>, leczonych z intencją wyleczenia i bez dowodów na aktywną chorobę); Rozległa przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) w stopniu 2-4; Ciąża lub okres laktacji; Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). <p><u>Liczba pacjentów:</u> Populacja ITT: N=92</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity wskaźnik remisji** (ORR): CR+CRi w ciągu trzech mies. od podania TIS (ocena przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC)) <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik remisji całkowitej (CR)** Wskaźnik remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi), z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową ██████████ Czas trwania remisji (DOR) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)^a Przeżycie całkowite (OS) Jakość życia Kinetyka komórkowa (ang. cellular kinetics); Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	Grupp 2019a: mediana 24 mies. (4,3; 35)	<ul style="list-style-type: none"> Populacja poddana terapii: N=75 (populacja FAS) Pacjenci wykluczeni przed podaniem infuzji: N=17 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> Liczba pacjentów utraconych z badania od momentu kwalifikacji do badania do infuzji TIS: n=17/92 (18%) (przyczyny: zgon (n=7), zdarzenia niepożądane (n=3) nieprawidłowości w trakcie produkcji preparatu (n=7). Liczba pacjentów wycofanych z badania od podania infuzji TIS: n=27/75 (przyczyny: zgon (n=11), brak skuteczności leczenia (n=9), przejście nowej terapii podczas CR (n=5), wycofanie przez opiekuna (n=2))</p>	
<p>ENSIGN / B2205J (abstrakt konf.: Maude 2016; poster konf.: Maude 2018a; [redacted] *) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (USA), fazy II</p> <p><u>Cel badania:</u> określenie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania TIS u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną pB-ALL</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Analiza danych:</u> dla populacji FAS (dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek infuzję ocenianego leku)</p> <p><u>Interwencja:</u> jednorazowa infuzja jednorazowa infuzja tisagenlecleucelu, wyprodukowanego ex vivo z użyciem autologicznych limfocytów T pacjenta, poddanych modyfikacji przy użyciu wektora lentiwirusowego w ten sposób, aby wykazywały one ekspresję receptora antygenowego anti-CD19</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≤ 50 kg: 2,0 do 5,0×10⁸ transdukowanych żywych komórek T/kg pacjenci 50 kg: 1,0 do 2,5×10⁸ transdukowanych żywych komórek T/kg [redacted] <p><u>Okres obserwacji:</u> [redacted] [redacted] [redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: 3 – 21 lat w czasie diagnozy; Nawrotowa albo oporna ALL z komórek B: <ul style="list-style-type: none"> drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, lub każdy nawrót w szpiku kostnym po alloHSCT oraz > 6 miesięcy od HSCT w czasie infuzji tisagenlecleucelu, lub oporność, określona jako brak osiągnięcia CR po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemooporność, określona jako brak osiągnięcia CR po 1 cyklu standardowej chemioterapii podawanej w nawrotowej białaczce, lub pacjenci z chromosomem Philadelphia (Ph+), z nietolerancją lub z niepowodzeniem po 2 liniach leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub jeśli terapia TKI jest przeciwwskazana lub brak kwalifikacji do alloHSCT; W przypadku pacjentów nawrotowych, ekspresja CD19 na komórkach nowotworowych obecna w szpiku kostnym lub krwi obwodowej, wykazana za pomocą cytometrii przepływowej w czasie 3 miesięcy od włączenia do badania; Szpik kostny z ≥ 5% limfoblastów na podstawie oceny morfologicznej podczas badań przesiewowych; Przewidywane przeżycie > 12 tygodni; Status sprawności wg skali Karnofsky (≥16 lat) lub wg Lansky (<16 lat) ≥50 podczas badań przesiewowych. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Izolowany nawrót pozaszpikowy; Pacjenci z towarzyszącym zespołem genetycznym: pacjenci z niedokrwistością Fanconiego, zespołem Kostmanna, zespołem Schwachmana lub jakimkolwiek innym znanym zespołem niewydolności szpiku kostnego; Pacjenci z chłoniakiem / białaczką Burkitta; Wcześniejszy nowotwór, z wyjątkiem raka in situ skóry lub szyjki macicy leczonych w celu wyleczenia, bez objawów aktywnej choroby; Wcześniejsze leczenie za pomocą terapii genowej; Wcześniejsze leczenie za pomocą terapii anti-CD19/CD3, lub innej terapii anti-CD19; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity wskaźnik remisji** (ORR): CR+CRi w 6 mies. od infuzji (ocena przez IRC) <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Remisja całkowita (CR) Remisja całkowita z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) Brak remisji/odpowiedzi na leczenie (NR) Osiągnięcie CR lub CRi w ciągu 6 miesięcy od infuzji tisagenlecleucel Czas trwania remisji (DOR) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)[§] Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) Przeżycie całkowite (OS) Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Obecność ostrej lub rozległej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) stopnia 2 do 4; Kobiety w ciąży lub karmiące. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Populacja ITT: N=73</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja poddana terapii: N=58 (populacja FAS) <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n=11 (przyczyny: niepowodzenie produkcji (n=5), zgon: z powodu progresji choroby (n=2), sepsa z powodu zakażenia Candida (n=1), sepsa z powodu zakażenia Klebsiella (n=1), zespół niewydolności wielonarządowej (n=1), zapalenie płuc (n=1))</p>	
<p>Pedi CART19 / B2101J (abstrakty konf.: Maude 2016a, Levine 2016; [redacted]) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, jednoosobowe (USA), fazy I/IIa, przeprowadzone metodą otwartą <u>Cel badania:</u> określenie bezpieczeństwa i możliwości podania TIS u pacjentów z nowotworami hematologicznymi z obecnością CD19. Ocena i dostosowanie dawki TIS. <u>Hipoteza badania:</u> nie podano <u>Interwencja:</u> [redacted] <u>Okres obserwacji:</u> [redacted]</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek od 1 do 24 lat (pacjenci w wieku 22-24 lat włączeni tylko wtedy, gdy leczeni w ośrodku pediatrycznym); Białaczka lub chłoniak z CD19: <ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka limfoblastyczna bez opcji terapii umożliwiającej wyleczenie, włączając w to pacjentów niekwalifikujących się do alloHSCT; Chłoniak grudkowy wcześniej zidentyfikowany jako CD19: po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów terapii skojarzonej, III-IV stopień zaawansowania; <1 rok pomiędzy ostatnią chemioterapią i progresją choroby; choroba odpowiadająca na leczenie lub stabilna po ostatniej terapii; Białaczka limfocytowa: co najmniej 2 wcześniejszych schematów chemioterapii; <1 rok pomiędzy ostatnią chemioterapią i progresją choroby brak kwalifikacji się do alloHSCT; Chłoniak z komórek płaszczka: choroba resztkowa po terapii podstawowej oraz brak kwalifikacji pacjenta do autoHSCT; po osiągnięciu pierwszej całkowitej remisji z nawrotową lub uporczywą chorobą oraz niekwalifikujący się do allo/auto HSCT; nawrót po wcześniejszym alloHSCT, choroba odpowiadająca na leczenie lub stabilna po ostatniej terapii; limfocytowa białaczka B (PLL) z nawrotową lub resztkową chorobą po co najmniej 1 wcześniejszej terapii i niekwalifikująca się do alloHSCT; rozlany chłoniak z dużych komórek lub inny wysokiego stopnia NHL wcześniej zidentyfikowany jako CD19+: choroba resztkowa po terapii podstawowej oraz niekwalifikująca się do autoHSCT; po osiągnięciu CR1 z nawrotową lub uporczywą chorobą oraz niekwalifikujący się do allo/auto HSCT; nawrót po wcześniejszym autoHSCT; Przewidywane przeżycie > 12 tygodni. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niekontrolowana aktywna infekcja, aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C; Jednoczesne stosowanie systemowych steroidów w czasie infuzji lub pobierania komórek; Dopuszcza się stosowanie steroidów 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo i wykonalność podania <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR): CR+CRi Remisja całkowita (CR) Remisja całkowita z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) Brak remisji/odpowiedzi na leczenie (NR) Osiągnięcie CR lub CRi w ciągu 28 dni od infuzji tisagenlecleucel Czas trwania remisji (DOR) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)^a Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) Przeżycie całkowite (OS) Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<p>w czasie innym niż pobranie komórek lub w czasie infuzji jak również stosowanie wziewnych steroidów lub hydrokortyzonu u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność ostrej lub rozległej przewlekłej GVHD stopnia 2-4; • Wcześniejsze leczenie z użyciem produktów terapii genowej; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Choroba CNS3 postępująca w czasie leczenia lub zmiany w mięszu OUN, które mogą zwiększać ryzyko toksyczności OUN. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 56 (populacja FAS)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p>n=11 (przyczyny: progresja choroby (n=3), zdarzenia niepożądane (n=3), wycofanie zgody (n=1), zgon z powodu sepsy (n=1), decyzja badacza (n=1), zanieczyszczenie podczas produkcji (n=1), niepowodzenie produkcji (n=1))</p>	
Blincyto (blinatumomab)			
<p>MT 103-205 (publ. pełnotekst.: Von Stackelberg 2016; list: Gore 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, fazy I/II, otwarte (open-label), wielośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> sprecyzowano dla I^o punktu końcowego: hipoteza zerowa: wskaźnik całkowitej remisji (CR) ≤ 10%, hipoteza alternatywna: CR ≥ 27,5%</p> <p><u>Analiza danych:</u> dla populacji FAS (dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję ocenianego leku)</p> <p><u>Interwencje:</u> blinatumomab (BLIN) – infuzja ciągła, podanie przez okres 4 tyg., następnie 2 tyg. przerwy. Dawki (zakres): 5 – 30 µg/m²/dzień.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> jeden cykl obejmował – 1 cykl – 4 tyg. BLIN i 2 tyg. przerwy – maks. 5 cykli (2 cykle indukujące, 3 cykle konsolidacyjne)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 mies.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku < 18 lat; • Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL), z liczbą blastów w szpiku >25%; • Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną na leczenie, z pierwszym nawrotem po pełnym leczeniu indukcyjnym lub pacjenci z drugim i kolejnym nawrotem lub nawrotem po zastosowaniu allo-HSCT; • Punktacja w skali Karnofsky'ego lub Lansky'ego (w przypadku pacjentów w wieku < 16 lat) ≥ 50%; • Pacjenci z chromosomem Philadelphia (Ph)[#]; • Odpowiednia czynność wątroby i nerek. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywna, ostra lub rozległa, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepie szpiku kostnego; • Występowanie istotnych patologii OUN w przeszłości lub obecnie[§]; • Występowanie w przeszłości choroby autoimmunologicznej z potencjalnym zajęciem OUN lub obecne występowanie choroby autoimmunologicznej[§]; • Jakikolwiek HSCT w ciągu 3 mies. przed leczeniem BLIN[§]; • Chemioterapia przeciwnowotworowa w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem (z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i/lub terapii podtrzymującej w niskich dawkach takiej jak: alkaloidy Vinca, merkaptopuryna, metotreksat, gl kortykosteroidy[§]; • Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia BLIN[§]; • Immunoterapia (np. rytuksymab, alemtuzumab) w ciągu 6 tyg. przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem[§]; • Wcześniejsze leczenie blinatumomabem; • Aktywna ciężka infekcja, inna współistniejąca choroba, które mogłyby zostać zaostrzone przez leczenie lub wpływać na <i>compliance</i>[§]; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik całkowitej remisji (CR) w ciągu pierwszych dwóch cykli[^] <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • Odsetek pacjentów, poddanych procedurze przeszczepienia allo-HSCT • Przeżycie wolne od wznowy (RFS, ang. relapse-free survival) • Całkowite przeżycie • Odpowiedź molekularna (MRD)^{^^}

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Istniejące zakażenia (HIV) lub przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby typu B lub C) §. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 70 (populacja FAS)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 56 pacjentów (80%) (przyczyny: zgony (48 pacjentów), wycofanie zgody (6 pacjentów), decyzja lekarza (1 pacjent), utrata z okresu obserwacji (1 pacjent).</p>	
<p>RIALTO (abstrakty konf.: Locatelli 2018, Locatelli 2019, list: Locatelli 2020^{##})</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie sprezyowano</p> <p><u>Analiza danych:</u> dla populacji FAS (dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję ocenianego leku)</p> <p><u>Interwencje:</u> blinatumomab – infuzja ciągła, przez 4 tyg., następnie 2. tyg. przerwy</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku pacjentów z ilością blastów $\geq 25\%$; dawka 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu, a następnie w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ w czasie kolejnych dni cyklu oraz kolejnych cyklach; dla pacjentów z ilością blastów $< 5\%$ dawka 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ przez cały okres leczenia (bez titracji). <p>Mediana liczby przyjętych i zakończonych cykli leczenia: 2 (zakres: 1 – 5)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> jeden cykl obejmował 4 tyg. BLIN, 2 tyg. przerwy – maks. 5 cykli (2 cykle indukujące, 3 cykle konsolidacyjne)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 17,4 mies. Locatelli 2019 i 2020</p>	<p><u>Główne kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (≥ 2 nawroty, nawrót po allogenicznym HSCT lub choroba oporna na leczenie (chemioterapię/allo-HSCT); $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym lub $< 5\%$ komórek blastycznych oraz poziom MRD $\geq 10^{-3}$; Pacjenci w wieku od > 28 dni do < 18 lat; Prawidłowa funkcja wątroby (poziom ALAT ≤ 135 IU/L w UE i Szwajcarii co najmniej raz podczas skriningu; poziom ALAT $< 5x$ górna granica normy dla wieku w USA); Wcześniejsze leczenie blinatumomabem było dozwolone, jeśli pacjenci nie byli oporni na leczenie BLIN lub nie wykazywali nietolerancji na leczenie BLIN oraz białostki białaczkowe wykazywały ekspresją antygenu CD19. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie klinicznie istotnych schorzeń OUN; Chemioterapia przeciwnowotworowa w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia BLIN; Radioterapia w ciągu 4 tyg. przed podaniem BLIN; Immunoterapia w ciągu 6 tyg. przed podaniem BLIN; Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) w 2-4 stopniu nasilenia; Zastosowanie leków immunosupresyjnych w celu zapobiegania lub leczenia GVHD w ciągu 2 tyg. przed leczeniem BLIN; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 110 (populacja FAS)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 8% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego połowa (4%) z powodu AEs związanych z leczeniem BLIN wg Locatelli 2018 oraz 6% (n=7) z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym 5% (n=4) z ogółu liczby pacjentów z powodu AEs związanych z leczeniem BLIN wg Locatelli 2019</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (TEAE) Zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź w pierwszych dwóch cyklach leczenia[^] Odpowiedź molekularna MRD w pierwszych dwóch cyklach^{^^} Przeżycie wolne od wznowy (RFS) Przeżycie całkowite (OS) Przeszczepienie allo-HSCT

**Remisję całkowitą (CR) definiowano w badaniu jako spełnienie łącznie następujących kryteriów:

- $< 5\%$ limfoblastów w szpiku kostnym na podstawie morfologii,
- $< 1\%$ blastów krążących w krwi obwodowej,
- brak dowodów na obecność choroby zlokalizowanej pozaszpikowo,
- liczba neutrofilii $> 1,0 \times 10^9/\text{L}$,
- liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/\text{L}$,
- brak przetoczeń płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności choroby.

Definicja remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, CR with incomplete blood count recovery) była zgodna z definicją remisji całkowitej, z wyjątkiem wystąpienia przynajmniej jednego z następujących warunków: liczba neutrofilii $\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$; liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$; przetoczenie płytek krwi i/lub neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi do oceny aktywności chorób.

[^]Całkowita remisja została zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z $< 5\%$ blastów w szpiku kostnym (M1). Całkowita remisja była analizowana również w zależności od normalizacji/braku normalizacji parametrów krwi obwodowej. Ocena CR była przeprowadzana po dwóch pierwszych cyklach leczenia

Skróty: ALL – Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia); BLIN – blinatumomab; ORR (ang. overall remission rate) – całkowity wskaźnik remisji; OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite; RFS (ang. remission free survival) – przeżycie wolne od nawrotu choroby; HSCT (ang. hematopoietic stem cell transplantation) – przeszczepienie szpiku kostnego; TIS – tisagenlecleucel

Tabela 13. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza
Kwestionariusz PedsQL 4.0 <i>Pediatric Quality of Life Inventory oraz European Quality of Life five-dimensional questionnaire</i>	Służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u dzieci i młodych dorosłych. Narzędzie to dostępne jest dla różnych grup wiekowych (dorośli ≥ 18 lat; nastolatki 13-17 lat oraz dzieci 8-12 lat, 5-7 lat, 2-4 lata) i zawiera 23 pytania podzielone na 4 domeny: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie w szkole. Oceny domen dokonuje się za pomocą skali Likerta (1 – brak trudności, 2 – nieznaczne trudności, 3 – bardzo duże trudności, 4 – brak możliwości wykonania danej czynności, 5 – chory jest za młody). Pojedyncze wyniki przekształca się na standaryzowany wynik końcowy mieszczący się w zakresie od 0 do 100 pkt i w tym przypadku – im wyższy wynik tym lepsza jakość życia.
Kwestionariusz EQ-5D <i>EurQol-5 Dimension health oraz EQ VAS</i>	Służy do oceny jakości życia i stanu zdrowia zarówno u nastolatków i dorosłych pacjentów (≥ 13 lat), jak i u dzieci (8-12 lat; wersja EQ-5D-Y). Kwestionariusz podzielony jest na dwie sekcje. W skład pierwszej wchodzi 5 domen: zdolność poruszania się, samoopieki, zwykła aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 – umiarkowany problem, 3 – ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta. W ramach drugiej części kwestionariusza dokonuje się samooceny stanu zdrowia, wykorzystując pionową analogową skalę wizualną, gdzie 100 oznacza "najlepszy możliwy stan zdrowia", a 0 oznacza "najgorszy możliwy stan zdrowia" (EQ-5D VAS). Respondenci są proszeni o ocenę swoich aktualnych stanów zdrowia. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 7-10.

Szczegółową charakterystykę doniesień dotyczących efektywności praktycznej zaprezentowano w rozdziale 12.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę wiarygodności włączonych badań jednoramiennych. Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów skali NICE. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena wiarygodności badań wg skali NICE na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Pytanie	Badania dla TIS			Badania dla BLIN	
	ELIANA	ENSIGN	Pedi CART19	MT 103-205	RIALTO
Punktacja (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)					
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	0	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	0	0	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	1/0*	1/0*
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	0	0	1	1
Wynik [pkt]	7/8	5/8	4/8	7/8*	7/8*

*ocena analityków

Zarówno w ocenie wnioskodawcy, jak i analityków Agencji, badania ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19 oceniono odpowiednio na 7/8, 5/8 i 4/8 w skali NICE.

Utrata punktu w ocenie badania ELIANA nastąpiła na skutek: braku informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania, braku definicji punktów końcowych.

Natomiast punktację dla badań ENSIGN oraz Pedi-CART19 obniżono ze względu na brak sprecyzowanej hipotezy badawczej, brak przedstawienia wyników ze stratyfikacją oraz brak informacji o konsekwentnym włączeniu pacjentów. Dodatkowo badanie Pedi-CART19 zostało przeprowadzone w jednym ośrodku.

Badania MT 103-205 oraz RIALTO w ocenie wnioskodawcy uzyskało maksymalną ocenę w skali NICE. W ocenie analityków Agencji w badaniach nie przedstawiono jednak informacji na temat kolejnego włączania pacjentów. W związku z powyższym, badaniom przyznano 7/8 punktów.

Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA.

Analiza heterogeniczności

W analizie wnioskodawcy przedstawiono analizę heterogeniczności włączonych badań.

Jako podstawowe różnice metodologiczne i kliniczne włączonych badań wskazano:

- czas trwania okresu obserwacji – mediana czasu obserwacji w próbie ELIANA dla daty odcięcia 04.2018 r. wynosiła 24 mies. (zakres 4,5 – 35 mies.), natomiast w badaniu ENSIGN dla daty odcięcia 10.2017 r. – 19,6 mies., a w Pedi-CART – 32 mies. W próbach oceniających blinatumomab mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale ok. 17-24 mies.;⁵
- różnice w dawkowaniu tisagenlecleucelu – w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART (odmienne wartości wskazujące na ilość zmienionych limfocytów T, które drogą infuzji podawano włączonym do badań pacjentom). Dawkowanie w badaniach oceniających blinatumomab było spójne;
- wiek pacjentów – w badaniach dla TIS maksymalny wiek chorych wynosił 25 lat, natomiast do badania MT103-205 włączano pacjentów poniżej 18 r.ż. Mediana wieku w badaniach ELIANA, ENSIGN wyniosła odpowiednio 11 lat (zakres 3 – 24) i 12 lat (zakres 3 – 25). W badaniu Pedi-CART19 podano informację, iż średnia wieku pacjentów wyniosła 11,4 lat (brak danych dotyczących mediany). Natomiast w badaniach dla BLIN wiek pacjentów wynosił: mediana 8 lat (zakres <1 – 17 lat) w badaniu MT103-205 oraz mediana 8,5 roku (zakres 0,4 – 17,0 lat) w próbie RIALTO;
- ilość blastów w szpiku kostnym – do badań ELIANA i ENSIGN włączano pacjentów z $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym natomiast do badania MT 103-205 pacjentów $\geq 25\%$ blastów. W charakterystyce wyjściowej pacjentów obserwowano następujące różnice: 60-75% blastów w szpiku kostnym u pacjentów w badaniach dla TIS natomiast odsetek blastów wyższy niż 50% raportowano u 75% oraz u ok. 40% pacjentów odpowiednio w badaniach MT 103-205 i RIALTO;
- liczba uprzednich terapii – mediana liczby wcześniejszych terapii raportowana w badaniach ELIANA, ENSIGN wyniosła 3 oraz 2 w badaniu Pedi-CART, natomiast w przypadku badań dla BLIN nie podano bezpośrednich danych o liczbie wcześniejszych terapii. Wskazano, iż ≥ 2 wcześniejsze nawroty odnotowano u 52% pacjentów w badaniu MT103-205 i 56% chorych w badaniu RIALTO;
- oporność na wcześniejsze leczenie – oporność na wcześniejsze leczenie stwierdzono u 8% pacjentów, 5,4% i 8,6% odpowiednio w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART vs 56% i 37% – w badaniach dla BLIN, odpowiednio MT103-205 i RIALTO;
- wcześniejszy przeszczep SCT – wcześniejszy przeszczep SCT przeżyło 61%, 44,8% i 64,3% odpowiednio w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART vs 57% i 44% w badaniach dla BLIN, odpowiednio MT103-205 i RIALTO.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W analizie wnioskodawcy nie wyodrębniono ograniczeń dla poszczególnych badań włączonych do analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wyniki przedstawione w badaniach dla TIS oraz BLIN obejmują dane uzyskane w populacji FAS (ang. full analysis set), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Nie raportowano wyników dla populacji

⁵W przypadku części punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności (np. przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie) wyniki dla zbliżonych okresów obserwacji można uzyskać biorąc pod uwagę wyniki analiz cząstkowych.

ITT. Populacja FAS w badaniach dla TIS obejmowała pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelem natomiast w badaniach dla BLIN pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu.

- Ocenę jakości życia przeprowadzono tylko w badaniu ELIANA dotyczącym skuteczności TIS. Brak jest oceny jakości życia w pozostałych badaniach dotyczących ocenianej interwencji tj. ENSIGN, Pedi CART19 oraz badaniach uwzględnionych w ocenie komparatora – MT 103-205 i RIALTO.
- Do oceny jakości życia w badaniu ELIANA włączono jedynie pacjentów w wieku powyżej 8 lat (8 – 23 lat, 58/75 (77%)). Ponadto, spośród pacjentów włączonych do analizy QoL, na początku badania kwestionariusz PedQL wypełniło 86% (50 osób) pacjentów, a kwestionariusz EQ-5D 83% (48 osób) pacjentów. Natomiast wyniki dot. jakości życia po 12 miesiącach pochodzą jedynie od 14 osób. Im dłuższy okres obserwacji, tym mniejsza była liczba pacjentów, która udzieliła odpowiedzi dotyczących jakości życia. Tym samym uzyskane wyniki mogą nie odpowiadać realnym zmianom w zakresie jakości życia obserwowanym w całkowitej populacji włączonej do badania.
- Pacjenci w badaniach ENSIGN i ELIANA otrzymali pojedynczą infuzję tisagenlecleucelu, podczas gdy schemat badania Pedi-CART19
- wyniki metaanalizy badań ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART19 przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż u 17% pacjentów wykonano allo-HSCT po terapii produktem leczniczym Kymriah. Natomiast w badaniu MT 103-205 i RIALTO odsetek pacjentów, u których wykonano allo-HSCT po terapii blinatumomabem wyniósł odpowiednio i 37%. Przeprowadzenie transplantacji szpiku w trakcie trwania badania może wpływać na uzyskiwane wyniki.
- w odróżnieniu do badań dotyczących produktu Kymriah, do badania RIALTO włączano pacjentów z brakiem wznowy, ale również z obecnością choroby resztkowej.
- Badania Pedi-CART19 stanowi badanie jednoosrodkowe.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- *Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tisagenlecleucelu z blinatumomabem w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;*
- *Brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji. Wynikająca ze statusu choroby rzadkiej niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie znacznie utrudnia zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia tisagenlecleucelu względem jakiegokolwiek komparatora. Pacjenci, których kwalifikuje się do CAR-T, stanowią bowiem grupę chorych niejednokrotnie w zaawansowanym stadium choroby, dla których nie ma już innych skutecznych form terapii. Należy mieć także na uwadze, iż klinicznie istotny, pozytywny wpływ terapii opartej o wysoce zaawansowaną technologię Kymriah na kluczowe parametry efektywności, wykazano w próbach jednoramiennych. Ich metodyka wynikała z faktu, iż brak jest adekwatnej interwencji alternatywnej, która w eksperymencie badawczym przeprowadzonym na wnioskowanej grupie pacjentów, mogłaby stanowić opcję leczenia, która choćby w porównywalny sposób w stosunku do tisa-cel dawałaby szansę na uzyskanie zadowalających efektów. Konstruowanie badań porównawczych (również z randomizacją), w których zestawiono by terapię genową z substancją o niskiej skuteczności, dotyka także problemów natury etycznej. Efektywność CAR-T testowana jest zatem najczęściej w badaniach z pojedynczym ramieniem na stosunkowo małych populacjach, z uwagi na stopień zaawansowania nowotworowego procesu chorobowego.*
- *Jedynymi źródłami na temat skuteczności omawianych opcji terapeutycznych w B-ALL opornej lub w fazie co najmniej drugiego nawrotu lub nawrotu po przeszczepie, były jednoramienne próby kliniczne zarówno dla produktu leczniczego Kymriah, jak i interwencji alternatywnej (blinatumomab). Należy mieć jednak na uwadze przyczynę takiego stanu, a mianowicie ilość dostępnych oraz nieopublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, a w szczególności w subpopulacji pacjentów opornych i/lub wielokrotnie nawracających, jest bardzo ograniczona (patrz podpunkt wyżej). Mimo to, skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem tis-cel udowodniona została dodatkowo w badaniach typu RWE (...);*

Oparcie części analizy (m.in. parametry oceny skuteczności dla badań ELIANA, B2101J oraz ENSIGN, czy część danych o bezpieczeństwie tisagenlecleucelu)

- Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań zarówno do ramienia tisagenlecleucelu, jak i blinatumomabu (różne okresy obserwacji, charakterystyka włączonych pacjentów);
- Spoolowanie danych, przy użyciu metaanalizy proporcji, jako metoda analityczna przyjęta w ramach niniejszego opracowania może stanowić źródło błędów interpretacyjnych. Rozwiązanie problemu [redacted] sprowadziło się do uzyskania zbliżonych wyników w porównaniu z ujętym zestawieniem jakościowych wyników klinicznych w AKL dla Kymriah (o przewadze tisagenlecleucelu nad blinatumomabem) w zakresie istotnych parametrów jak OS czy ORR.

Jako ograniczenia [redacted]

Komentarz analityków Agencji: Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianej technologii z leczeniem standardowym stosowanym w tym wskazaniu, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania o wielkości dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania tisagenlecleucelu. Nie odnaleziono również jakichkolwiek badań dotyczących zastosowania TIS i BLIN w porównaniu z grupą kontrolną w ocenianej populacji, pozwalających na przeprowadzenie typowego porównania pośredniego. Na użytek analizy przeprowadzono porównania bez dopasowania (ang. naive comparison) obejmujące zestawienie wyników uzyskiwanych w grupach pacjentów stosujących TIS i BLIN z różnych badań, a także przedstawiono wyniki uzyskane w ramach analizy porównawczej [redacted]

Podsumowując, biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane powyżej, wyniki uzyskane w ramach przeglądu [redacted] obarczone są dużą niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- analizę ilościową badań dla ocenianej interwencji przeprowadzono z uwzględnieniem wyników pacjentów, którym podano tisagenlecleucel (populacja FAS), a nie populacji ITT.

W ramach przedłożonej AKL w zakresie badań dotyczących oceny TIS wnioskodawca wskazał, iż: *interpretacja wyników dla pacjentów niepoddanych infuzji razem z leczonymi może prowadzić do uzyskania błędnych wniosków, tym bardziej, że oczekiwać należy, iż zdecydowana większość pacjentów zakwalifikowanych do wnioskowanego programu lekowego otrzyma przeciwieństwo tisagenlecleucel. Przyjęcie zatem populacji FAS, jako obowiązującej, jest zdaniem autorów niniejszego opracowania w pełni uzasadnione⁶.*

Niemniej zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę złożony charakter ocenianej interwencji, w tym przede wszystkim czas oczekiwania pacjenta na przygotowanie i podanie produktu Kymriah, finalnie nie u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia może dojść do podania preparatu Kymriah. Odsetek pacjentów wycofanych z badania od momentu kwalifikacji do podania infuzji TIS wynosił 17/92 (18%) w badaniu ELIANA, 11/73 (17%) w badaniu ENSIGN oraz 11/73 (17%) pacjentów z badania Pedi CART19. Jako główne przyczyny wymieniono śmierć pacjentów, decyzję lekarza lub nieprawidłowości w trakcie produkcji preparatu.

Zdaniem analityków, analiza wyników uzyskanych jedynie w populacji FAS, może wiązać się z brakiem uwzględnienia zdarzeń występujących przed infuzją produktu Kymriah u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, w tym np. nieprawidłowości występujących w trakcie procesu produkcji czy konieczności zastosowania chemioterapii pomostowej, tym samym przekładać się może na przeszacowanie wyników dla ocenianej interwencji.

- Brak jest badań długoterminowych dotyczących efektywności leku Kymriah. Dane z badania ELIANA (głównego badania dla ocenianej interwencji) dotyczącego najdłuższego okresu obserwacji (mediana 24 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (Grupp 2019a, Grupp 2019b), natomiast mediana czasu obserwacji w publikacji pełnotekstowej wynosi 13,1 miesięcy.

Najdłuższy okres obserwacji raportowano w badaniach typu real-world i wyniósł on 30 mies. (Leah 2019).

- Należy zauważyć, iż do badań ELIANA i ENSIGN włączano pacjentów z $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym natomiast w głównym badaniu uwzględnionym po stronie komparatora, tj. badaniu MT 103-205 kwalifikowano pacjentów z $\geq 25\%$ blastów. Dodatkowo, u 71% pacjentów z badania MT 103-205 do nawrotu choroby doszło w ciągu 6 miesięcy od zastosowania poprzedniego leczenia, co również wskazuje na złe rokowania u pacjentów z r/r B-ALL. Wydaje się zatem, iż powyższe parametry mogą wskazywać na bardziej zaawansowany stan choroby w momencie rozpoczęcia leczenia u pacjentów leczonych blinatumomabem w badaniu MT 103-205, co może przekładać się na uzyskiwanie gorszych wyników w zakresie efektywności leczenia.
- W próbie ELIANA, czyli głównym badaniu dla ocenianej interwencji, protokół badania uwzględnił oprócz chemioterapii limfodeplecyjnej również zastosowanie, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjentów, chemioterapii pomostowej w okresie pomiędzy leukaferazą a podaniem komórek CAR-T. Chemioterapię pomostową zastawano u 65 z 75 (84%) pacjentów z badania ELIANA, którym podano produkt Kymriah (Maude 2018). Biorąc pod uwagę złożoność ocenianej interwencji, w tym również podanie chemioterapii pomostowej, trudno jednoznacznie stwierdzić czy dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny.

⁶Szczegółowy komentarz wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 6.1 AKL wnioskodawcy.

- Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dzieci od urodzenia, niemniej tylko jeden pacjent (0,5%) w próbach dla Kymriah miał mniej niż dwa lata. Tym samym brak jest dowodów w zakresie efektywności klinicznej produktu Kymriah dla populacji najmłodszych dzieci.
- Wnioskowane wskazanie obejmuje populację pacjentów do 25 roku życia z B-ALL z obecnym chromosomem Philadelphia oraz pacjentów bez tego chromosomu. Do badań dla TIS kwalifikowano obie wskazane subpopulacje, jednocześnie nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników.
- Do badań klinicznych dotyczących tisagenlecleucelu kwalifikowano pacjentów, których oczekiwana długość życia wynosiła co najmniej 12 tygodni, co może stanowić ograniczenie w zakresie zgodności populacji obserwowanej w badaniach a populacji pacjentów leczonych w praktyce klinicznej.
- W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy podano odsetki pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczny HSCT w ramach zbiorczej analizy badań ELIANA, ENSIGN + Pedi CART19. Należy zauważyć, iż brak przedstawienia odrębnych danych dla poszczególnych badań dotyczących tisagenlecleucelu w znacznym stopniu ogranicza możliwość weryfikacji przeprowadzonej kumulacji wyników.
- Większość z pacjentów, dla których analizowane były dane dotyczące jakości życia w badaniu ELIANA uzyskała odpowiedź na leczenie. Po 9. i 12. miesiącu obserwacji nie przedstawiono danych dot. jakości życia dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Taki sposób pomiaru może zawyżać efektywność terapii w zakresie wpływu na jakość życia. Jednocześnie w publikacji, raportującej wyniki dotyczące jakości życia (Laetsch 2019) przeprowadzono analizę w wariacie konserwatywnym, tj. zakładającym, że pacjenci utraceni z obserwacji nie osiągnęli istotnej klinicznie poprawy jakości życia ani średniej dla populacji ogólnej. Również w raporcie CADTH 2019 dotyczącym stosowania Kymriah w analizowanym wskazaniu podkreślano, że dane dot. jakości życia z badania ELIANA są niekonkluzywne, ponieważ w większości dotyczą pacjentów, u których uzyskano remisję, a także, ze względu na fakt, iż liczba pacjentów malała w czasie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

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

- jakościowego zestawienia wyników badań włączonych dla tisagenlecleucelu (ELIANA, ENSIGN + Pedi CART19) oraz blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO);
- syntezy ilościowej ([redacted]):

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]. W pozostałych przypadkach opis wyników oparto o dane opublikowane (m.in. część wyników dotyczących skuteczności TIS, wyniki oceny profilu bezpieczeństwa w próbie klinicznej ELIANA, wyniki badań dla BLIN).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w badaniu ELIANA. Natomiast w badaniach ENSIGN i Pedi-CART19 wyniosła odpowiednio 23,8 miesiący (95%CI: 8,8; nie osiągnięto) i [redacted]

Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego przeżycia oszacowano na poziomie 66,2% (95%CI: 52,9; 76,5), 45,7% (95%CI: 25,5; 63,8), [redacted] odpowiednio w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART vs. 25,9% (95%CI: 16,7; 40,3) dla BLIN (badanie: MT 103-205).

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 36 mies. raportowano w badaniach ELIANA (66,2% (95%CI: 52,9; 76,0)) oraz Pedi-CART [redacted]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite – zestawienie wyników poszczególnych badań

Badanie	N*	Prawdopodobieństwo OS % (95% CI)						Mediana OS (mies.) (95% CI)
		6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	
Tisagenlecleucel								
ELIANA ^{^^}	79	88,4 (78,8; 93,8)	75,9 (64,5; 84,1) 76 ^{**} (65,0; 85,0)	70 ^{**} (58; 79)	66,2 (52,9; 76,5)	66,2 ^g (52,9; 76,5)	Bd	NR (NE; NE)
ENSIGN ^{^^^}	58	79,3 (64,9; 88,4)	62,6 (45,8; 75,6)	Bd	45,7 (25,5; 63,8)	n/o	Bd	23,8 (8,8; NE)
Pedi-CART19 ^{**}								
Blinatumomab								
MT 103-205	70					Bd	Bd	7,5 (4,0; 11,8)
RIALTO	110 [#]	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	13,1 (9,8; 21,3) ^e

* FAS (full analysis set);

** wyniki na podstawie materiałów udostępnionych przez wnioskodawcę (nieopublikowane)

^ wartość odczytana z krzywej Kaplana-Meiera

** wyniki opublikowane w formie abstraktu Grupp 2018, data odcięcia danych 13.04.2018 r.

*** wyniki opublikowane w formie abstraktu Maude 2016, mediana okresu obserwacji 12 mies. (1-43)

dane podane przez analityków Agencji na podstawie publikacji Locatelli 2020

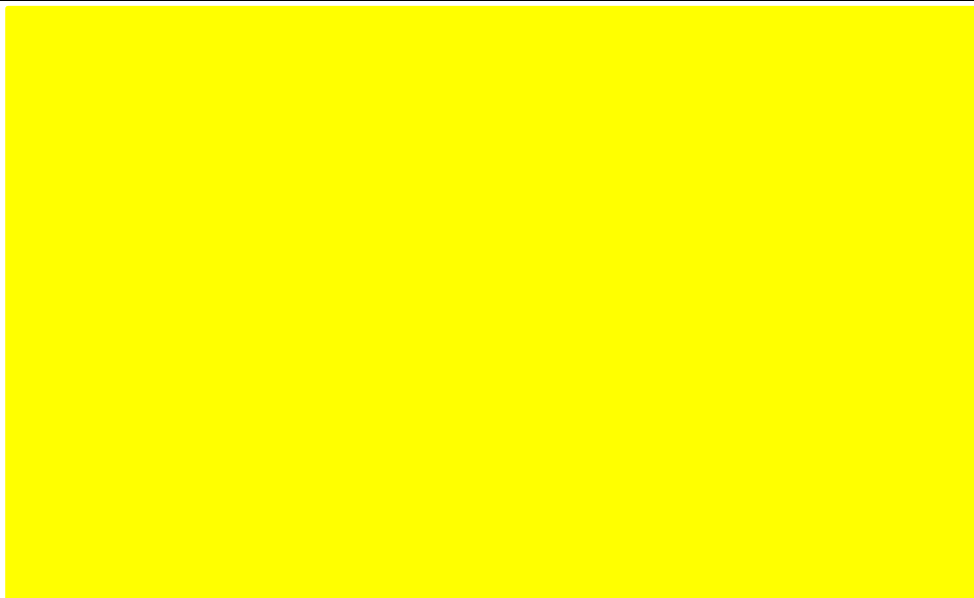
^e mediana okresu follow-up wyniosła 17,4 miesiący;

^f mITT – zmodyfikowana populacja ITT (pacjenci poddani infuzji);

^g dane dla 30 mies.

Skróty: NE – niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); Bd – brak danych, BDP – brak dopasowania

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



Rysunek 1.

[Redacted] w porównaniu do 25,9% (95% CI: 16,7; 40,3) dla blinatumomabu. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 36. i 48. miesiącu w populacji pacjentów objętych terapią preparatem Kymriah oszacowano na poziomie odpowiednio [Redacted]

[Redacted] W badaniach dla blinatumomabu nie oceniano OS dla tych punktów czasowych.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń oceniano w 3 badaniach dotyczących efektywności klinicznej tisagenlecleucelu: ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19. W badaniach oceniających blinatumomab nie analizowano przedmiotowego punktu końcowego.

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

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od zdarzeń

Badanie	N*	Okres obs. (mies.)	Prawdopodobieństwo EFS, % [95% CI]				Mediana EFS (mies.) (95% CI)
			6 mies.	12 mies.	24 mies.	36 mies.	
[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]

NE – nie osiągnięto

* FAS (full analysis set);

** dot. populacji pacjentów poddanych infuzji, oszacowania wnioskodawcy;

Skróty: NE – niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); Nd – nie dotyczy; bd – brak danych

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

Mediana czasu RFS w grupie pacjentów poddanych terapii produktem Kymriah nie została osiągnięta w badaniu ELIANA oraz ENSIGN, w badaniu Pedi-CART19 wyniosła natomiast [REDACTED].

W grupie pacjentów, u których zastosowano terapię BLIN mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 4,4 mies. (95% CI: 2,3; 7,6) w badaniu MT 103-205 (dot. pacjentów, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR). Mediana RFS w przypadku pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź MRD (zdefiniowana jako brak wykrywalnych blastów) wynosiła 7,3 miesiące (95% CI: 2,7; 16,4), podczas gdy analogiczna mediana dla populacji z brakiem odpowiedzi MRD wynosiła 1,9 miesiące (95% CI: 0,8; 6,0) (dane nie przedstawione w tabeli). W badaniu RIALTO mediana RFS wyniosła 8,5 mies. (95% CI: 3,4; nie osiągnięto), natomiast mediana przeżycia wolnego od wznowy w przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD wynosiła 8,5 miesiące (95% CI: 4,4; NE) vs 9,2 miesiące (95% CI: 1,1; 13,2) dla populacji z brakiem odpowiedzi MRD⁷.

Prawdopodobieństwo pozostania w fazie remisji wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Kymriah: po 12. miesiącach od zastosowania terapii wynosiło: 66,6% (95% CI: 51,6; 77,8), 61,2% (37,8; 78,0), [REDACTED] odpowiednio w badaniach ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19, po 21 miesiącach: 63,5% (48,1; 75,5) (badanie ELIANA), po 24 miesiącach: [REDACTED] (badanie Pedi-CART19), natomiast po 36. mies. prawdopodobieństwo pozostania w fazie remisji wyniosło [REDACTED]. W AKL wnioskodawcy (str. 56) przedstawiono również wyniki po 18 miesiącach.

Prawdopodobieństwo pozostania w fazie remisji wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym blinatumomab wyniosło po 6. i 12. miesiącach odpowiednio 44,0% (95% CI 27,7; 69,8) i 26,4% (95% CI: 13,3; 52,4) (badanie MT 103-205, dane dla 27 pacjentów, którzy po 2 cyklach leczenia uzyskali CR).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

⁷ Dane dotyczące mediany RFS w podgrupach z zależności od uzyskania odpowiedzi MRD zostały przedstawione przez analityków Agencji na podstawie Locatelli 2020

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) - zestawienie wyników

Badanie	N*	Mediana okres obs. (mies)	Prawdopodobieństwo RFS, % (95% CI)				Mediana RFS (mies.) (95% CI)
			6 mies.	12 mies.	24 mies.	36 mies.	
Tisagenlecleucel							
ELIANA##	77**	20,8	81,5 (68,3; 89,6)	66,6 (51,6; 77,8)	63,5 (48,1; 75,5)^	Bd	NR (12,1; NE)
ENSGN	42***	19,6	71,4 (48,5; 85,5)	61,2 (37,8; 78,0)	Bd	Bd	NR (5,9; NE)
Pedi-CART19							
	Maude 2016	59	23,1	76,0 (65,0; 89,0)	55,0 (42,0; 73,0)	Bd	Bd
Blinatumomab							
MT 103-205	27*	23,1	44,0 (27,7; 69,8)	26,4 (13,3; 52,4)	Bd	Bd	4,4 (2,3; 7,6)
RIALTO	59*	11,2	Bd	Bd	Bd	Bd	8,5 (3,4; NE)

*pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR;

**FAS (full analysis set) - pacjenci poddani infuzji;

***EAS (efficacy analysis set);

^dane dla 21 miesięcy;

[redacted]
[redacted]

Skróty: NE – niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached); Nd – nie dotyczy; Bd – brak danych; BDP – brak dopasowania

[redacted]

[redacted]

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

Jakość życia

Jakość życia pacjentów z ALL, u których zastosowano terapię preparatem Kymriah oceniono jedynie w badaniu ELIANA (publikacja Laetsch 2019). W badaniach dotyczących terapii blinatumomabem nie analizowano wpływu leczenia na jakość życia pacjentów.

Jakość życia badano za pomocą dwóch kwestionariuszy – PedsQL oraz EQ-5D (szczegóły dotyczące metodyki uwzględnionych kwestionariuszy przedstawiono w Tabeli 13. (str. 37). Jakość życia oceniana była na początku badania, po 28. dniach, a następnie po 3., 6., 9. i 12. miesiącach. Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,9 mies. (IQR: 5,3; 13,5).

Średnia zmiana po 3. Mies. względem wartości wyjściowej w zakresie całkowitej liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszu PedsQL wyniosła 13,3 (95% CI: 8,9; 17,6). W AKL wnioskodawcy przedstawiono średnie zmiany liczby punktów w poszczególnych domenach ocenianych w kwestionariuszu PedsQL. Poprawa średnich zmian liczby uzyskanych punktów w kwestionariuszu PedsQL w miesiącach 3., 6., 9. i 12. była wyższa niż minimalna klinicznie istotna różnica wynosząca 4,36 punktów.

W przypadku kwestionariusza EQ-5D średnie zmiany liczby punktów wzrastały względem wartości wyjściowej w 3., 6., 9., i 12. miesiącu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Poprawa w zakresie średnich

zmian liczby punktów dla EQ-5D w miesiącach od 3. do 12. była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica, wynosząca 7-10 punktów.

Zmiany w wynikach oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza PedQL Total Score i EQ-5D VAS podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 20. Zmiany w ocenie jakości życia – średnia zmiana względem początku badania (ELIANA)

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

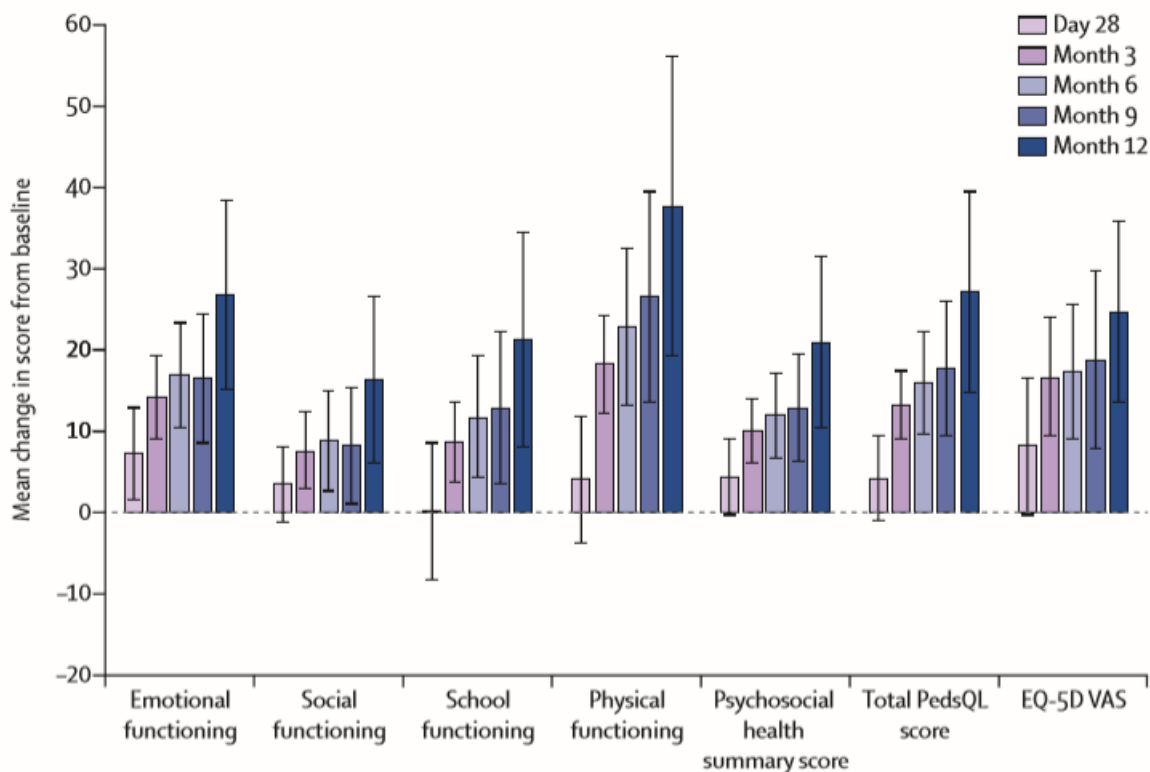
*średnia w populacji zdrowej pochodząca z danych literaturowych podanych w publikacji Laetsch 2019

**w badaniu zdefiniowane jako pacjenci, u których uzyskano remisję całkowitą (CR) lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRI)

[^]wartość odczytana przez analityków Agencji z Rysunek 2

Skróty: MCID – minimalna klinicznie istotna różnica w liczbie punktów (ang. minimal clinically important difference)

W badaniu ELIANA, we wszystkich punktach obserwacji odnotowano większy niż w momencie rozpoczęcia badania odsetek pacjentów osiągających jakość życia na poziomie populacji ogólnej we wszystkich badanych domenach za wyjątkiem funkcjonowania społecznego. Poprawa jakości życia względem wartości początkowych była największa w domenie funkcjonowania fizycznego. Należy zaznaczyć, iż liczba pacjentów, którzy pozostali w badaniu, a tym samym kwalifikowali się do przedstawienia zgłaszanych danych o jakości życia, zmniejszała się podczas każdej kolejnej wizyty w trakcie trwania badania. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 2. Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej w badaniu (Laetsch 2019)

W zakresie oceny danych dychotomicznych istotną klinicznie poprawę po 6. mies. względem wartości na początku badania odnotowano u 72% pacjentów (46% w scenariuszu zakładającym, że u pacjentów utraconych z badania nie osiągnięto, istotnej klinicznie poprawy) w przypadku pomiaru za pomocą kwestionariusza PedQL oraz u 62% pacjentów (38% w scenariuszu zakładającym, że u pacjentów utraconych z badania nie osiągnięto, istotnej klinicznie poprawy) w przypadku pomiaru za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zmiany w ocenie jakości życia – odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą jakości życia (ELIANA)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (IQR) mies. (95% CI)	Odsetek pacjentów z MCID n/N (%)		
		28. dzień	3. mies.	6. mies.
PedQL – wynik całkowity	9,9 (5,3; 13,5)	18/39 (46)	30/37 (81)	23/32 (72)
PedQL – wynik całkowity (scenariusz konserwatywny**)		18/50 (36)	30/50 (60)	23/50 (46)
EQ-5D VAS*		21/40 (53)	24/36 (67)	18/29 (62)
EQ-5D VAS* (scenariusz konserwatywny**)		21/48 (44)	24/48 (50)	18/48 (38)

*w badaniu Laetsch 2019 przyjęto, iż MCID wynosi 10 pkt.

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

Skróty: EQ-VAS – wizualna część kwestionariusza EuroQool; PedQL – Pediatric Quality of Life Inventory; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica w liczbie punktów (ang. minimal clinically important difference)

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) była oceniana we wszystkich analizowanych badaniach. W badaniach dla Kymriah, ORR zdefiniowano, jako sumę odsetka pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) i pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi).

W przypadku badań oceniających BLIN, [redacted] ponieważ w badaniach nie oceniono punktu końcowego dot. odpowiedź na leczenie ogółem (ORR).

Całkowity wskaźnik remisji wśród pacjentów leczonych produktem Kymriah wyniósł odpowiednio ok. 82%, 69% oraz [redacted] w badaniach ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19, natomiast w grupie pacjentów, u których zastosowano blinatumomab odsetki remisji całkowitej (CR), w badaniach MT 103 205 oraz RIALTO wyniosły 39% i 59%.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie – zestawienie jakościowe

Badanie	Okres. obs.	N**	Odpowiedź na leczenie n (%)					
			ORR, n (%) (95% CI), p	CR	CRi	PR	NR	Brak danych
Tisagenlecleucel								
ELIANA	3 mies.	77#	63 (81,8) (71,4; 89,7)^, p<0,0001	47 (61)	16 (20,8)	Bd	7 (9,1)	7 (9,1)
		79##	65 (82) (72; 90)	49 (62)	16 (20)	Bd	Bd	Bd
ENSIGN	6 mies.	42***	29 (69) (52,9; 82,4), p<0,0001	27 (64,3)	2 (4,8)	Bd	9 (21,4)	4 (9,5)
Pedi-CART19	Maude 2016	59	Bd	34 (57,6)	Bd	Bd	Bd	Bd
				61,1 (53,8; 68)	14,6 (6,0; 25,7)	nd	nd	nd
					bd	bd	nd	nd
Blinatumomab								
MT 103-205	Ok. 12 tyg.^	70	27 (39) (27; 51)	27 (39)	15 (22)^A	4 (6)	33 (47)^B	6 (9)
RIALTO	Ok. 12 tyg.^	8	58 (59,2)	58 (59,2)	10 (10,2)^D	0	34 (34,7)^C	1 (1)^^^

**FAS (full analysis set);

***EAS (efficacy analysis set) – pacjenci poddani infuzji tisagenlecleucelem ≥ 6 miesięcy przed datą odcięcia danych;

Full Analysis Set – data odcięcia 31.12.2017;

Full Analysis Set – data odcięcia 13.4.2018 (abstrakt Grupp 2019);

^odpowiedź na leczenie oceniano po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem (jeden cykl leczenia składa się z 4 tygodni podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tygodniowym okresem bez leczenia.

^^wynik uzupełniony przez analityków Agencji

^^^

^von Stackelberg 2016: 11 pacjentów (16%) – CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej; 4 (6%) – CR z poziomą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej niespełniających kryteriów całkowitej oraz częściowej normalizacji;

^B von Stackelberg 2016: 21/70 (30%) – brak odpowiedzi, 10/70 (14%) – progresja choroby, 2/70 (3%) – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego;

^C Locatelli 2019: u 13 pacjentów (13%) – brak odpowiedzi, 20/98 (20%) – progresja choroby oraz u 1 (1%) – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego;

^D Locatelli 2019: u 6 pacjentów (6%) – CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, u 4 (4%) – CR z poziomą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej niespełniających kryteriów całkowitej oraz częściowej normalizacji;

Skróty: bd – brak danych



- Odpowiedź molekularna MRD

U pacjentów leczonych ocenianą interwencją całkowita odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) wystąpiła u 80-85%. Natomiast w badaniu MT 103-205 (blinatumomab) odpowiedź molekularną MRD zaobserwowano u 14 (52%) pacjentów, w tym u 13 (48%) pacjentów uzyskano odpowiedź w ciągu 15 dni pierwszego cyklu leczenia (u wszystkich pacjentów odpowiedź MRD była całkowita). W próbie RIALTO spośród 58 pacjentów, którzy osiągnęli CR, 39 (67%) osiągnęło CR z pełną normalizacją parametrów morfologicznych

krwi obwodowej, 46 (47%) (80% z ogólnej liczby pacjentów) osiągnęło odpowiedź molekularną bez MRD, a 36 (62%) przeszło HSCT po osiągnięciu CR. (dane nie przedstawione w tabeli)

Czas trwania remisji (DoR)

Czas trwania remisji oceniano jedynie w badaniach dotyczących tisagenlecleucelu.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności – długość remisji

Badanie	N	DOR % (95% CI)				Mediana, mies. (95% CI)
		6 mies.	12 mies.	24 mies.	36 mies.	
Tisagenlecleucel						
ELIANA						
	79 (Grupp 2018)	82 [#]	67 [#]	64 [#]	-	NR (20; NE)
ENSIGN						
Pedi-CART19						

* EAS (efficacy analysis set);

** FAS (full analysis set);

#

^ dane dla 21 mies.

Skróty: NE – niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)

Natomiast w badaniu MT 103-205 i RIALTO odsetek pacjentów, u których wykonano allo-HSCT po terapii blinatumomabem wyniósł odpowiednio i 37% (Stackleberger 2016). Biorąc pod uwagę chorych, u których uzyskano CR po terapii blinatumomabem odsetek allo-HSCT wyniósł 48% oraz 46% odpowiednio w badaniach MT 103-205 i RIALTO.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – przeszczepienie allo-HSCT u pacjentów po zastosowanym leczeniu – zestawienie wyników poszczególnych badań – zestawienie jakościowe

Badanie	N	n (%), (95% CI)
Tisagenlecleucel		
Blinatumomab		
MT 103-205	70	24 (34) (von Stackelberg 2016)
RIALTO	98	36 (37) [^]
Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby (dane dla BLIN)		
MT 103-205	27	13 (48)
RIALTO	59	27 (46)

*w analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie dane zbiorcze, nie przedstawiono odrębnych danych raportowanych w poszczególnych badaniach oceniających tisagenlecleucel

**

[^]wyniki podany przez wnioskodawcę na podstawie Locatelli 2019. Zgodnie z danymi podanymi w publikacji Locatelli 2020, procedurę allo-HSCT przeprowadzono u 51 z 110 (46%) pacjentów włączonych do badania, w tym u 45/69 (65%) pacjentów z CR

Tabela 26.

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie tisagenlecleucel vs. blinatumomab – zestawienie jakościowe wyników włączonych badań

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Kymriah oraz technologią alternatywną blinatumomabem. Szczegółowe dane znajdują się w materiałach wnioskodawcy AKL str. 63-82.

Zgony

Tisagenlecleucel

W badaniu ELIANA (mediana okresu obserwacji danych dotyczących bezpieczeństwa – 24 mies., N=79) odnotowano 25 zgonów (31,6%). W trakcie pierwszych 30 dni po podaniu infuzji tisagenlecleucelu zareportowano 2 zgony (1 pacjent zmarł z powodu progresji choroby oraz 1 z powodu krwawienia w obrębie mózgu). Po upływie 30 dni (zakres 53-859 dni) od infuzji odnotowano 23 zgony (29,1%) (w tym 18 z powodu progresji choroby, 1 z powodu zapalenia mózgu, 1 z powodu grzybicy ogólnoustrojowej, 1 z powodu choroby wenookluzyjnej, 1 z powodu bakteryjnej infekcji płuc oraz 1 z przyczyn nieznanych po wycofaniu z badania).

W badaniu ENSIGN (mediana okresu obserwacji danych dot. bezpieczeństwa wyniosła 19,6 mies., N=58) odnotowano 2 zgony pacjentów (4,8%) w ciągu 30 dni po infuzji tisagenlecleucelu (1 z powodu progresji choroby, 1 z powodu udaru zatorowego). Pozostałe 17 zgonów pacjentów nastąpiło po 30 dniu od infuzji i spowodowane były progresją choroby.

W badaniu Pedi-CART19 (

W badaniach ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19 odnotowano łącznie

Blinatumomab

W badaniu MT 103-205 w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano wystąpienie 48/70 zgonów (68,6%). Natomiast w badaniu RIALTO w okresie obserwacji wynoszącym 12,2 miesiące odnotowano wystąpienie łącznie 38/98 zgonów (39%, z czego 32 zgony były wynikiem choroby).

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

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa – zgony ogółem

Badanie	Źródło	N	Mediana czasu od infuzji do punktu odcięcia danych (mies.)	Wynik n (%)
Tisagenlecleucel				
	Grupp 2018*	79	24,0	25 (31,6)
ENSIGN	Maude 2018**	58	19,6	19 (32,8)
Pedi-CART19				
Blinatumomab				
MT 103-205	Gore 2018, von Stacke berg 2016	70	24,0	48 (68,6)
RIALTO	Locatelli 2018	110 ^{##}	13,1 ^{##}	51 (46,4) ^{##}

**wyniki opublikowane w formie abstraktu, data odcięcia danych 13.04.2018

***wyniki opublikowane w formie abstraktu, data odcięcia danych 6.10.2017

^{##} dane podane przez analityków Agencji na podstawie publikacji Locatelli 2020

Zdarzenia niepożądane

Ze względu na różnice w sposobie przedstawienia wyników oraz w zakresie parametrów ocenianych w badaniach wnioskodawca przedstawił odrębnie dane z poszczególnych badań dla tisagenlecleucelu i blinatumomabu.

Tisagenlecleucel

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniach ELIANA i ENSIGN. W tabeli nie przedstawiono danych z badania Pedi-CART19 ze względu na brak adekwatnych danych w publikacji.

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane – zestawienie danych z badań ELIANA i ENSIGN

Punkt końcowy		Badanie ELIANA* n/N (%)	Badanie ENSIGN** N=58 (%)
Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w jakimkolwiek czasie po infuzji			
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	75/75 (100)	(78)
	Stopnia 3. lub 4.	66/75 (88)	(86)
Zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	Ogółem	71/75 (95)	(72)
	Stopnia 3. lub 4.	55/75 (73)	(79)
Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie ≤ 8 tyg. po infuzji			
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	74/75 (99)	(74)
	Stopnia 3. lub 4.	62/75 (83)	(83)
Zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	Ogółem	69/75 (92)	(71)
	Stopnia 3. lub 4.	52/75 (69)	(76)
Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane wystąpiło w okresie > 8 tyg. do 1. roku po infuzji			
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	65/70 (93)	(41) ^{***}
	Stopnia 3. lub 4.	31/70 (44)	(45) ^{***}
Zdarzenia niepożądane podejrzewane o związek z leczeniem	Ogółem	30/70 (43)	(14) ^{***}
	Stopnia 3. lub 4.	12/70 (17)	(26) ^{***}

*na podstawie badania Maude 2018 (mediana czasu obserwacji wynosiła 13,1 mies., data odcięcia danych 25.04.2017 r.);

**na podstawie posteru konferencyjnego Maude 2018 (mediana okresu obserwacji 19,6 mies., data odcięcia danych 6.10.2017 r.), opracowane przez analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił tych danych w swoich materiałach;

***populacja poddana analizie po >8 tyg. od infuzji, N=42

- Badanie ELIANA

W badaniu ELIANA (mediana czasu obserwacji wynosiła 13,1 mies., na podstawie publikacji Maude 2018) wszyscy pacjenci, którym podano tisagenlecleucel doświadczyli co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego, z czego 95% podejrzewanych było o związek z leczeniem (73% stopnia 3. lub 4.).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 67 (89%) pacjentów w ciągu 8 tygodni od podania infuzji i dotyczyły one wystąpienia: zespołu uwalniania cytokin (77%), cytopenii trwającej powyżej 28 dni (37%), infekcji (43%), neutropenii z gorączką (35%), zdarzeń neurologicznych (40%, u 10/30 pacjentów (13%) były to zdarzenia stopnia 3., najczęściej objawiały się one: encefalopatią, stanem zmieszania, delirium, drżeniem, pobudzeniem, sennością), zespołu rozpadu guza nowotworowego (4%).

Najczęściej występującymi ogółem w badaniu ELIANA niehematologicznymi AE były: zespół uwalniania cytokin (CRS) (77%), gorączka (40%), zmniejszony apetyt (39%), gorączka neutropeniczna (36%) i ból głowy (36%). Najczęściej notowanymi AEs, których wystąpienie wiąże się z zastosowanym leczeniem był CRS (77,3%) oraz hipoglobulinemia (29,3%).

W abstrakcie Grupp 2018 (badanie ELIANA, mediana okresu obserwacji 24 mies.) przedstawiono informacje, iż zespół uwalniania cytokin wystąpił u 77% pacjentów (48% stopnia 3. lub 4.) i był odwracalny we wszystkich przypadkach. Wśród innych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które wystąpiły z częstością >15% raportowano: neutropenię z gorączką (62%), która wystąpiła w czasie ≤8 tyg. od infuzji, niedotlenienie (20%) oraz niedociśnienie (20%). Zdarzenia neurologiczne 3. stopnia zaobserwowano u 13% pacjentów. Odpowiednio u 43% i 54% pacjentów wystąpiła trombocytopenia 3/4 stopnia i neutropenia, niepoddające się kontroli do 28 dnia.

- Badanie ENSIGN



- Badanie Pedi-CART19



W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi - CART19.

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie danych dot. zdarzeń niepożądanych (występujące u ≥ 10% pacjentów, w jakimkolwiek czasie po iniekcji) w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi - CART19

Punkt końcowy	Badanie ELIANA*, N=75 n (%)			Badanie ENSIGN, N=58*** n (%)			Badanie Pedi-CART19***, N=56 n (%)	
	Ogółem	Stopnia 3.	Stopnia 4.	Ogółem	Stopnia 3.	Stopnia 4.	Ogółem	Stopnia 3/4
Zespół uwalniania cytokin	58 (77) 61 (77)*	16 (21) 38 (48)*	19 (25)	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████	██████
Gorączka	30 (40)	8 (11)	2 (3)	██████	█	█	█	█

Punkt końcowy	Badanie ELIANA*, N=75 n (%)			Badanie ENSIGN, N=58*** n (%)			Badanie Pedi-CART19***, N=56 n (%)	
	Ogółem	Stopnia 3.	Stopnia 4.	Ogółem	Stopnia 3.	Stopnia 4.	Ogółem	Stopnia 3/4
Neutropenia z gorączką (w ciągu 8 tyg. od infuzji)	26 (36) 49 (62)*	24 (32)	2 (3)					
Leukopenia	-	-	-					
Zdarzenia neurologiczne (w ciągu 8 tyg. od infuzji)	30 (40)	10 (13) 10 (13)*	0					
Wymioty	-	-	-					
Hipogammaglobulinemia	-	-	-					
Spadek poziomu hemoglobiny / anemia	-	-	-					
Nudności	-	-	-					
Infekcje w ciągu 8 tyg. od infuzji	32 (43)	16 (21)	2 (3)					
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	(54)*						
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	-	-	-					
Zmniejszona liczba limfocytów	-	-	-					
Cytopenie niewyleczone do 28 dnia (występujące w ciągu 8 tyg. od infuzji)	28 (37)	12 (16)	12 (16)					
Trombocytopenia	-	31 (41) (43)*						
Ostre uszkodzenie nerek	-	-	-					
Zmniejszenie apetytu	29 (39)	10 (13)	1 (1)					
Niedociśnienie	22 (39) 16 (20)*	8 (11)	7 (9)					
Ból głowy	26 (36)**	-	-					
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	20 (27)	8 (11)	3 (4)					
Hipokalemia	20 (27)	9 (12)	2 (3)					
Niedotlenienie	18 (24) 16 (20)*	10 (13)	4 (5)					
Hipofosfatemia	18 (24)	8 (11)	1 (1)					
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi	13 (17)	9 (12)	0 (0)					

* dane dla 79 pacjentów na podstawie abstraktu Grupp 2018 (mediana okresu obserwacji 24 mies.);

**nie przedstawiono w tabeli z wynkami ani w materiałach wnioskodawcy ani w badaniu (Maude 2018) informacja jedynie w tekście publikacji;

na podstawie posteru konferencyjnego Maude 2018 (mediana okresu obserwacji 19,6 mies., data odcięcia danych 6.10.2017 r.)

na podstawie posteru konferencyjnego Maude 2018r., w materiałach wnioskodawcy podano, iż przejściowe zdarzenia neurologiczne wystąpiły u 9 pacjentów (31%) w ciągu 8 tyg. od infuzji;

Blinatumomab

W badaniu MT 103-205 (mediana okresu obserwacji 24 mies.) u 100% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, a u 87% chorych były to zdarzenia o ≥ 3 stopniu nasilenia. W badaniu RIALTO (mediana okresu

obserwacji 12,2 mies.) u 99% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 65% były to zdarzenia o ≥ 3 stopniu nasilenia i w 28% o ≥ 4 stopniu nasilenia. Zdarzenia niepożądane ogółem związane z zastosowanym leczeniem raportowano u 74% pacjentów, a AE w ≥ 3 stopniu nasilenia u 36% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane tego typu notowano u 26% pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniach MT 103-205 i RIALTO.

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane – zestawienie danych z badań MT 103-205 i RIALTO.

Punkt końcowy	MT 103-205, N=70 n (%)	RIALTO, N=110 [#] n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)		
Ogółem	-	81 (74)
Stopnia ≥ 3 .	-	29 (36)
Stopnia ≥ 4 .	-	3 (4)
Poważne zdarzenia niepożądane	-	21 (26)
AE prowadzące do przerwania leczenia	-	18 (22)
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (3)*	4 (5)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)		
Ogółem	70 (100)	109 (99)
Stopnia ≥ 3 .	61 (87)	71 (65)
Stopnia ≥ 4 .	-	31 (28)
Poważne zdarzenia niepożądane	-	50 (46)
AE prowadzące do zgonu	6 (7)	9 (8)
AE prowadzące do przerwania leczenia	10 (14)	25 (23)
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	4 (6)	7 (6)

*oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych z publikacji von Stacke berg 2016

[#]dane zaktualizowane przez Analityków na podstawie publikacji Locatelli 2020 i abstraktu Locatelli 2019

- MT 103-205

W badaniu MT 103-205 najczęściej (dot. $\geq 30\%$ pacjentów) występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka (80%), anemia (41%), nudności (33%) oraz ból głowy (30%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była najwyższa w czasie kilku pierwszych dni pierwszego cyklu leczenia.

Zdarzenia neurologiczne/psychiatryczne, które zaistniały w okresie leczenia, wystąpiły ogółem u 17 pacjentów (24%). Zdarzenia neurologiczne mające związek z leczeniem wystąpiły u 9 pacjentów (13%) obejmowały one: drżenia i zawroty głowy (były to AE w 2 stopniu nasilenia). U 2 pacjentów z powodu wystąpienia drgawek o drugim stopniu nasilenia czasowo przerwano leczenie. W badaniu MT 103-205 nie odnotowano wystąpienia zdarzeń neurologicznych prowadzących do zaprzestania leczenia.

- RIALTO

W badaniu RIALTO najczęściej (dot. $\geq 30\%$ pacjentów) występującymi zdarzeniami niepożądanymi był: gorączka (83% pacjentów), reakcja w miejscu infuzji (67%), infekcje (44%), zdarzenia neurologiczne (43%) oraz cytopenia (40%). Najczęściej notowanymi AE ≥ 3 stopnia nasilenia, bez związku z zastosowanym leczeniem była cytopenia (38%). W badaniu RIALTO AEs prawdopodobnie związanymi z leczeniem blinatumomabem były: reakcje w miejscu wkłucia (12%), cytopenie (9%), neutropenie (6%), zdarzenia neurologiczne (5%), infekcje (5), podwyższony poziom enzymów wątrobowych (4%) oraz zespół uwalniania cytokin (2%) (dane nie są przedstawione w tabeli).

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie danych dot. zdarzeń niepożądanych (występujących u $\geq 10\%$ pacjentów, w jakimkolwiek czasie po iniekcji) w badaniach MT 103-205 i RIALTO

Punkt końcowy	Badanie MT 103-205, N=70 n (%)		Badanie RIALTO*, N=110 n (%)	
	Ogółem	Stopnia ≥ 3	Ogółem	Stopnia ≥ 3
Gorączka	56 (80)	10 (14)	92 (84)	15 (14)
Reakcja w miejscu infuzji	-	-	76 (69)	12 (11)
Infekcje	-	-	50 (46)	20 (18)
Zdarzenia neurologiczne	-	3 (4)	47 (43)	6 (6)
Zdarzenia neurologiczne/ psychiatryczne	17 (24)	1 (1)	-	-
Anemia	29 (41)	25 (36)	20 (18)	5 (5)
Cytopenia	-	-	41 (37)	32 (29)
Nudności	23 (33)	-	20 (18)	0
Ból głowy	21 (30)	-	27 (25)	2 (2)
Wymioty	17 (24)	-	30 (27)	1 (1)
Hipokaliemia	15 (21)	12 (17)	12 (11)	8 (7)
Trombocytopenia	15 (21)	15 (21)	10 (9)	5 (5)
Ból pleców	14 (20)	-	-	-
Kaszel	14 (20)	-	19 (17)	0
Gorączka neutropeniczna	14 (20)	12 (17)	11 (10)	10 (9)
Ból brzucha	13 (19)	-	12 (11)	0
Wzrost aminotransferazy alaninowej	13 (19)	11 (16)	11 (10)	7 (6)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	-	-	22 (20)	14 (13)
Wzrost masy ciała	12 (17)	-	--	-
Neutropenia	12 (17)	12 (17)	11 (10)	8 (7)
Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	10 (14)	8 (11)	-	-
Niedociśnienie	10 (14)	-	14 (13)	2 (2)
Krwawienie z nosa	10 (14)	-	-	-
Spadek liczby płytek krwi	10 (14)	10 (14)	12 (11)	11 (10)
Hipofosfatemia	10 (14)	-	-	-
Biegunka	9 (13)	-	-	-
Leukopenia	9 (13)	7 (10)	-	-
Spadek liczby neutrofilii	9 (13)	9 (13)	-	-
Zespół uwalniania cytokin	8 (11)	4 (6)	22 (20)	2(2)
Ból w kończynie	8 (11)	-	14 (13)	0
Spadek liczby białych krwinek	8 (11)	7 (10)	-	-
Hipokalcemia	8 (11)	-	-	-
Ból kości	7 (10)	-	-	-
Zwiększona ilość dehydrogenazy mleczanowej we krwi	7 (10)	-	-	-
Katar	7 (10)	-	-	-
Ból	-	-	18 (16)	-
Zaparcia	-	-	11 (10)	0
Podwyższony poziom płynów	-	-	11 (10)	0
Wysypka	-	-	11 (10)	0

*dane zaktualizowane przez analityków na podstawie publikacji Locatelli 2020 i abstraktu Locatelli 2019

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca w ramach analizy efektywności praktycznej nie odnalazł publikacji pełnotekstowych spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Zidentyfikował natomiast 7 abstraktów konferencyjnych dotyczących praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie:

- Dourthe 2019/Dourthe 2019b - celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z nawrotową/oporną postacią ALL; najnowsze dane dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (7,2 miesiąca) pochodzą z abstraktu Dourthe 2019b, analizowana populacja (N=55, z czego infuzji poddano 41 chorych) pacjenci leczeni w 25 ośrodkach we Francji;
- Grupp 2019/Pasquini 2019 - celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL, u których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące, w warunkach praktyki klinicznej; badanie przeprowadzono w oparciu o dane z rejestru CIBMTR CT w USA. Najnowsze dane dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (do 31.05.2019 r.) pochodzą z abstraktu Grupp 2019 (analizowana populacja N=159, z czego u 105 pacjentów, wykonano infuzję TIS);
- Bader 2019/Bader 2020 – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIS u pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL w praktyce klinicznej, w Niemczech. Najnowsze dane dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 9,5 mies.) pochodzą z abstraktu Bader 2020 (analizowana populacja N=26, z czego u 23 pacjentów wykonano infuzję TIS);
- Leahy 2019 – celem badania był ocena wpływu ryzyka cytogenetycznego na uzyskane wyniki z zakresu analizy przeżycia pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL; okres obserwacji od 10.2016 r. do 04.2019 r.; dane z jednego ośrodka w USA (analizowana populacja N=111).

Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach dotyczące skuteczności TIS w praktyce klinicznej są zbliżone do rezultatów osiągniętych w badaniach klinicznych. Ponadto w badaniach tych raportowano lepszy profil bezpieczeństwa terapii TIS, niż w badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej: ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19). Szczegółowe wyniki 7 odnalezionych przez wnioskodawcę abstraktów konferencyjnych dotyczących stosowania ocenianej technologii w warunkach realnej praktyki medycznej przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 83-89.

Dodatkowe badania dot. skuteczność praktycznej

Analitycy Agencji zidentyfikowali również dwa badania typu real-world opublikowane w postaci pełnotekstowej – Pasquini 2020 i Rafaniello 2020, niewłączone do AKL wnioskodawcy.

Pasquini 2020

Publikacja stanowi aktualizację wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych, zidentyfikowanych przez wnioskodawcę: Grupp 2019 i Pasquini 2019. Dane obejmują okres do 23.01.2020 r. – mediana okresu obserwacji 13,4 miesiąca. Analizowana populacja w badaniu Pasquini 2020 stanowi 511 pacjentów (n=255 pacjenci z ALL i n=155 pacjenci z NHL (ang. non-Hodgkin lymphoma, chłoniaki nieziarnicze), z czego dane z obserwacji otrzymano od 410.

Poniżej przedstawiono wyniki badania Pasquini 2020 odnoszące się do populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL).

Skuteczność

W badaniu odnotowano remisję całkowitą (CR) wśród pacjentów z ALL na poziomie 85,5%. Wśród 116 pacjentów z CR ocenianych pod kątem wystąpienia choroby resztkowej, n=115 (99,1%) miało wynik MRD ujemny. W podgrupach pacjentów w wieku <3 lat CR osiągnęło 86,7%, w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej blinatumomab CR uzyskało 78,4% osób, a u pacjentów z wcześniejszym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego CR wykazano u 82,6% (dane nie przedstawione w tabeli poniżej). Wskaźniki DOR, EFS i OS po dwunastu miesiącach od zastosowania terapii wynosiły odpowiednio 60,9%, 52,4% i 77,2% w populacji ogólnej z ALL.

Po terapii CAR-T 55 pacjentów (22%) przeszło allogeniczny HCT, z czego u 34 pacjentów przeszczep przeprowadzono podczas remisji w ramach leczenia konsolidacyjnego, a u 21 pacjentów przeszczep wykonano jako leczenie po nawrocie choroby.

Tabela 32. Wyniki skuteczności na podstawie badania Pasquini 2020

Punkt końcowy	% (95% CI) N=249
CR*	85,5 (80,6; 89,7)
CR bez MRD	99,1 (95,3; 100,0)
DOR [^] dla 12 mies.	60,9 (49,4; 70,5)
EFS dla 12 mies.	52,4 (43,4; 60,7)
OS ^{^^} dla 12 mies.	77,2 (69,8; 83,1)

*CR (odpowiedź całkowita) definiowana jako mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej;

[^]DOR (czas trwania odpowiedzi) definiowany jako czas od początku uzyskania CR lub PR do nawrotu lub zgonu z powodu nowotworu;

^{^^}OS (przeżycie całkowite) definiowany jako czas od infuzji tisagenlecleucelu do zgonu z jakiegokolwiek powodu

Bezpieczeństwo

Zespół uwalniania cytokin (CRS) stwierdzono u 55% pacjentów z grupy ALL. CRS ≥ 3 . stopnia wystąpił u 16,1% pacjentów, w tym z powodu CRS odnotowano 1 zgon. Wśród chorych z CRS 45% otrzymywało tocylizumab, a 10,7% kortykosteroidy.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS) wystąpił u 27% pacjentów z ALL, a w ≥ 3 . stopniu wystąpił u 9% pacjentów. Wśród pacjentów z ICANS najczęstszymi objawami neurotoksyczności były: obniżona świadomość (47,8%), drżenie (21,7%), drgawki (18,8%), halucynacje (17,4%) i dysfagia/afazja (15,9%).

Spośród 37 pacjentów, którzy otrzymywali blinatumomab przed tisagenlecleucelem, u 17 (45,9%) pacjentów nastąpiło niepowodzenie leczenia, nawrót i/lub zgon z powodu choroby pierwotnej (mediana czasu obserwacji 10,9 mies.). Spośród 26 pacjentów, którzy otrzymywali inotuzomab przed terapią tisagenlecleucelem, u 16 (61,5%) nastąpiło niepowodzenie leczenia, nawrót i/lub zgon z powodu pierwotnej choroby (mediana czasu obserwacji 10,9 mies.).

Szczegóły dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów z ALL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL, na podstawie badania Pasquini 2020

Zdarzenia niepożądane	n (%) N = 255	
Zespół uwalniania cytokin	140 (55)	
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ICANS)	69 (27)	
Hipogammaglobulinemia	Ogółem	134 (52.5)
	Hipogammaglobulinemia leczona IVIG	124 (48.6)
Cytopenie utrzymujące się dłużej niż 7 dni	Ogółem	71 (27.8)
	Neutropenia	55 (21.6)
	Trombocytopenia	46 (18)
Infekcje istotne klinicznie	Ogólne	118 (46.3)
	Bakteryjne	59 (23.1)
	Wirusowe	57 (22.4)
Toksyczność narządowa 3. i 4. stopnia	21 (8.2)	
Wtórne nowotwory	Ogółem	6 (2.4)
	AML	4 (1.6)
	MDS	2 (0.8)

Zdarzenia niepożądane		n (%) N = 255
	Inne	0
Zgony ogółem		47 (18.4)
Zgony w ciągu 30 dni od infuzji	Ogółem	8 (3.1)
	Z powodu progresji choroby	3 (1.2)
	Inne przyczyny	5 (2.0)

Skróty: IVIG – dożylny preparaty immunoglobulin (ang. intravenous immunoglobulin); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia); MDS – zespoły mielodysplastyczne

Rafaniello 2020

Celem badania Rafaniello 2020 była ocena bezpieczeństwa stosowania terapii tisagenlecleucelem poprzez analizę bazy danych Eudravigilance ze szczególnym uwzględnieniem populacji pediatrycznej. Analizowano dane z lat 2017-2020. Odnotowano 364 indywidualnych raportów dotyczących bezpieczeństwa terapii TIS (ang. *individual case safety reports*, ICSRs), z czego 117 raportów odnosiło się do populacji pediatrycznej (92 raporty (80,7%) dotyczyły pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną).

Około 80% indywidualnych raportów bezpieczeństwa obejmowało więcej niż jedno zdarzenie niepożądane (mediana 3,0; SD=7,2). W grupie 117 pacjentów pediatrycznych odnotowano łącznie 638 zdarzeń niepożądanych, z których większość (91,9%) została sklasyfikowana jako poważne.

Odnotowano 55 zdarzeń niepożądanych, które zakończyły się zgonem, głównie z powodu progresji nowotworu złośliwego (n= 10; 18,2%), nawrotu ostrej białaczki limfocytowej (n=6; 10,9%) lub wystąpienie ostrej białaczki limfocytowej (n= 5; 9,1%). Po wlewie tisagenlecleucelu często zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi były: zespół uwalniania cytokin (54/638), gorączka (45/638) i niedociśnienie (27/638). Tylko 18/638 zdarzeń niepożądanych dotyczyło neurotoksyczności, żadne z nich nie doprowadziło do śmierci. Ponad jedna trzecia raportów (41/117) sugerowała niepowodzenie terapii tisagenlecleucelem.

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.

Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa 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.

ALL z komórek B

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały opisane u 79 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Kymriah w infuzji w ramach wieloośrodkowego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019B2202. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożadanymi były: zespół uwalniania cytokin (77%), zakażenia (73%), hipogammaglobulinemia (53%), gorączka (42%) i zmniejszone łaknienie (38%).

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.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

W procesie wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano badań porównawczych bezpośrednio analizujących efektywność produktu leczniczego Kymriah w porównaniu z uwzględnionym przez wnioskodawcę komparatorem, tj. blinatumomabem lub jakimkolwiek innym aktywnym leczeniem.

Analizę kliniczną oparto o wyniki trzech badań jednoramiennych dotyczących stosowania produktu Kymriah u pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (pB-ALL): ELIANA - B2202 (główne badanie dla ocenianej interwencji) oraz badania ENSIGN - B2205J i Pedi CART19 - B2101J. Badania ELIANA oraz ENSIGN stanowią wielośrodkowe badania II fazy, natomiast badanie Pedi CART19 badanie I/IIa fazy. Po stronie komparatora uwzględniono 2 jednoramienne badania kliniczne tj. MT 103-205 (badanie główne dla komparatora) oraz badanie RIALTO (badanie uzupełniające).

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił jakościowe zestawienie wyników badań wskazanych powyżej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jako ograniczenie niniejszej analizy klinicznej należy wskazać, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności co obniża wartość dowodową niniejszego opracowania. Jednocześnie [REDACTED]

[REDACTED]

Co jednak istotne, przedmiotowa ocena dotyczy technologii stosowanych w nielicznej grupie chorych, w źle rokującej nawrotowej/opornej na leczenie postaci pB-ALL, co ogranicza możliwość przeprowadzenia dużych badań z randomizacją i zaślepieniem. Niemniej problemem pozostaje fakt braku opublikowanych badań raportujących długoterminowe wyniki dotyczące efektywności leku Kymriah. Dane z badania ELIANA (głównego badania dla ocenianej interwencji) dotyczącego najdłuższego okresu obserwacji (mediana 24 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (Grupp 2019a, Grupp 2019b), natomiast mediana czasu obserwacji w publikacji pełnotekstowej wynosi 13,1 miesiący. Najdłuższą medianę okresu obserwacji raportowano w badaniu [REDACTED].

Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych technologią opartą o tisagenlecleucel wyniosła 23,8 i [REDACTED], odpowiednio w badaniach ENSIGN i Pedi-CART19. W przypadku pacjentów leczonych blinatumomabem mediana wyniosła 7,5 miesiący oraz 13,1 miesiący odpowiednio w badaniach MT 103-205 i RIALTO.

Jako niepewność związaną z przebiegiem terapii CAR-T należy również wymienić możliwość prowadzenia dalszego leczenia, w tym dokonania allo-HSCT.

Przy tym, w analizie wnioskodawcy nie podano odrębnych danych dotyczących przeżycia czy też np. czasu trwania remisji dla podgrup pacjentów uwzględniających kwestię przeprowadzenia przeszczepienia. Jednocześnie brak jest dotychczas jednoznacznych wytycznych klinicznych dotyczących stosowania konsolidacji leczenia i procedury allo-HSCT po zastosowaniu produktu Kymriah. Jak wskazano w badaniu Pasquini 2020 raportującym dane typu real-world, po terapii CAR-T 55 pacjentów (22%) przeszło allogeniczny HSCT, z czego u 34 pacjentów przeszczep przeprowadzono podczas remisji w ramach leczenia konsolidacyjnego, a u 21 pacjentów przeszczep wykonano jako leczenie po nawrocie choroby. Tym samym należy wskazać na niepewność związaną z rozwojem strategii leczenia z zastosowaniem terapii CAR-T.

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).

W związku z powyższym, w celach poglądowych, poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności chemioterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny (INO) w leczeniu pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z r/r ALL raportowanych w badaniach odnalezionych przez analityków Agencji (wyszukiwanie niesystematyczne).

W zestawieniu uwzględniono 6 badań oceniających efektywność stosowania chemioterapii ratunkowej oraz 3 badania dotyczące stosowania inotuzumabu ozogamycyny (O'Brien 2018 - abstrakt konferencyjny, Bhojwani 2018, Fuster 2020). Jako interwencje stosowane w badaniach dotyczących chemioterapii wskazano schemat klofarabina + etopozyd + cyklofosfamid (CEC) (Miano 2012, Locatelli 2009, Hijya 2011, Hijya 2009 oraz O'Connor 2011) oraz klofarabinę w monoterapii (Jeha 2006). Ze względu na fakt, iż wnioskowane wskazanie obejmuje również pacjentów w wieku 18-25 lat, dodatkowo przedstawiono również wyniki badania, w którym analizowano efektywność kliniczną INO w populacji dorosłych pacjentów z r/r ALL. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Jako podstawowe ograniczenia przedstawionych dodatkowo badań wpływające na niepewność interpretacji przedstawionych wyników należy wskazać: heterogeniczność dostępnych dowodów naukowych – kryteria włączenia/wyłączenia, charakterystyka wyjściowpacjentów, definicje punktów końcowych; małą liczebność prób, poziom uwzględnionych dowodów – badania bez grupy kontrolnej.

Tabela 34. Zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności stosowania chemioterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów r/r ALL

Badanie/populacja/ typ badania	Liczba pacjentów z ALL	Interwencja	Mediana OS	EFS	ORR/OR (%)	AEs 3-4 stopnia/AE 3-4 najczęściej raportowane
Chemioterapia ratunkowa						
Miano 2012 Pacjenci z r/r ALL i AML Badanie jednoramienne	40 (w tym 24 z ALL) mediana wieku 7,8 lat	klofarabina + etopozyd + cyklofosfamid	4,1 mies. [#]	Bd	10/24 (42) ^a	26 (65%) infekcje, zdarzenia żołądkowo-jelitowe toksyczność skórna
Locatelli 2009 Pacjenci z r/r ALL Badanie jednoramienne	25 (w tym 17 z B-ALL) mediana wieku 12,5 roku)		9 mies.	Bd	13/17 (76) dla B-ALL ^a 13/25 (56) dla ALL ogółem	Bd infekcje, toksyczność wątrobowa zapalenie błony śluzowej (AE ogółem 70% pacjentów)
Hijya 2011 Pacjenci z r/r ALL Badanie jednoramienne	25 (21 z r/r B-ALL), mediana wieku 14 lat		ok. 11 tyg. = 2,5 mies. [#]	ok. 10,7 tyg. = 2,5 mies.	11 (44) ^a	100% gorączka neutropeniczną, trombocytopenia, niedokrwistość
Hijya 2009 Pacjenci z r/r ALL lub AML Badanie jednoramienne	20 (w tym 13 B-ALL) mediana wieku 8,5 lat,		34 tyg. = 7,8 mies. [#]	Bd	9/13 (69) dla B-ALL ^a 11 (55) dla ALL	100% gorączka neutropeniczną, trombocytopenia, hipokalemia, neutropenia

Badanie/populacja/ typ badania	Liczba pacjentów z ALL	Interwencja	Mediana OS	EFS	ORR/OR (%)	AEs 3-4 stopnia/AE 3-4 najczęściej raportowane
Jeha 2006 Pacjenci z r/r ALL Badanie jednoramienne	61 mediana wieku 12 lat,	klofarabina	13 tyg. (ok. 3 mies.)	Bd	12/61 (20%)	Bd gorączka neutropeniczna, anoreksja, niedociśnienie
O'Connor 2011 pacjenci r/r B-ALL Badanie retrospektywne	23 (w tym 18 B-ALL) wiek: ≤16 lat	klofarabina + etopozyd + cyklofosfamid (n=18 / klofarabina (n=5)	bd	Bd	11/18 (61) ^b	Bd gorączka neutropeniczna, zapalenie błony śluzowej biegunka (AE ogółem 70% pacjentów)
Inotuzumab ozogamycyny (INO)						
O'Brien 2018* pacjenci z r/r B-ALL Badanie retrospektywne	48 mediana wieku 9 lat	Inotuzumab ozogamycyny	Bd	bd	29/48 (58,3)	Bd neutropenia, infekcje ^{***}
Bhojwani 2018 pacjenci z r/r B-ALL Badanie retrospektywne	51 pacjenci ≤ 21 r. ż.		bd (OS po 12 mies.: 36,3%)	bd (EFS po 12 mies.: 23,4%)	28/42 (67) ^c	Bd gorączka neutropeniczna, infekcje ^{^^}
Fuster 2020 Badanie retrospektywne	11 mediana wieku 7 lat		7,5 mies. (0–14) (OS po 12 mies.: 45,8 %)	8,5 mies. (0– 17) (EFS po 12 mies.: 27,5%)	7/11 (64)	14/16 (88%) anemia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia ^{^^^}
INO-VATE 2018 (Kantarjian 2018) pacjenci z r/r B-ALL RCT - (INO vs SOC) [^]	164 (<u>dorośli</u> pacjenci)		7,7 mies.(6,0; 9,2)	bd (mediana PFS: 5,0 mies.)	120/164 (73,2 ^c)	80/164 (48%) gorączka neutropeniczna, trombocytopenia ^{##}

*wyniki dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego;

**obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]przedstawiono wyniki dla ramienia inotuzumabu;

[#]wynik dla populacji całkowitej uwzględnionej w badaniu;

^aORR zdefiniowane jako liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci CR lub CRp;

^bORR zdefiniowane jako liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci CR i PR (CR+PR);

^cORR zdefiniowane jako liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci CR + CRi;

^{^^}nie raportowano wystąpienia zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS) w trakcie leczenia INO. Rozwój SOS obserwowano u 11 z 21 pacjentów, u których przeprowadzono alloHSCT

^{***}nie raportowano wystąpienia SOS w trakcie leczenia INO. Rozwój SOS obserwowano u 4 z 13 (31%) pacjentów, u których przeprowadzono alloHSCT

^{##}Rozwój choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) lub zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS) obserwowano u 23/164 (14,0%) pacjentów (w tym pacjenci, u których przeprowadzono alloHSCT)

^{^^^}wystąpienie SOS raportowano u 2 pacjentów

Skróty: CR – odpowiedź całkowita; PR - odpowiedź częściowa; CRp – remisja całkowita bez normalizacji poziomu płytek krwi; CRi – remisja całkowita z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego; bd – brak danych; RCT – badanie kliniczne z randomizacją; ORR - odpowiedź na leczenie ogółem; AE – zdarzenia niepożądane, SOC – terapia standardowa; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu Kymriah (tisagenlecleucel) u 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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) i konsekwencji kosztów.

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- Kymriah (tisagenlecleucel) – dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 komórek

Komparator:

- Blincyto (blinatumomab) – 38,5 µg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy (88 lat), przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Model analizy kosztów-użyteczności

Model analizy użyteczności kosztów porównujący zastosowanie tisagenlecleucelu i blinatumomabu został opracowany w programie MS Excel i dostosowany do warunków polskich.

W celu określenia odsetka pacjentów początkowo przypisanych do interwencji, u których ostatecznie zastosowano produkt Kymriah wykorzystano metodę drzewa decyzyjnego:

- pacjenci, którzy otrzymali tisagenlecleucel (83,7%) – dane wejściowe dot. skuteczności oparte na krzywej ważonej OS i EFS dla tisagenlecleucelu
- pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia (16,3%) – dane wejściowe dot. skuteczności oparte na krzywych OS i EFS dla blinatumomabu jako terapii pomostowej do HSCT.

W analizie wykorzystano 3-stanowy model kohortowy, oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia PartSA (ang. partitioned survival analysis) (zbliżony do modelu Markowa, niewymagający określania prawdopodobieństw przejść między stanami).

Model uwzględnia stany, w jakich mogą znaleźć się pacjenci w analizowanym wskazaniu: Event Free Survival (EFS), Progression Disease (PD) i Death (zgon). Wszyscy pacjenci na początku modelu znajdują się w stanie EFS. Proporcję pacjentów w stanie EFS wyznaczono z zastosowaniem równań dla krzywej EFS dla interwencji i komparatora. W stanie PD znajdują się pacjenci po progresji lub w przypadku nawrotu. Rozkład chorych w tym stanie wyznaczono jako różnicę pomiędzy proporcją pacjentów żyjących (krzywe OS), a proporcją pacjentów w stanie EFS. Do stanu Zgon, stanowiącego stan pochłaniający pacjenci mogą przechodzić z obydwu ww. stanów.

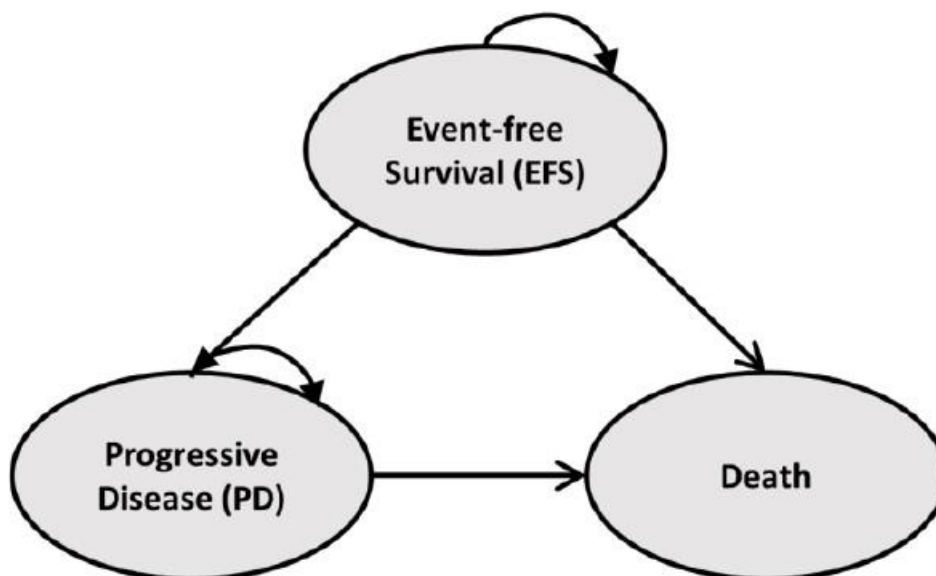
Również przeszczep HSCT został uwzględniony w modelu w oszacowaniach krzywych OS i EFS oraz w postaci kosztów, uwzględnionych w ramieniu interwencji i komparatora w zależności od odsetka pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep.

W analizowanym modelu długość cyklu wynosi 1 miesiąc (1 rok = 12 cykli).

Pacjenci rozpoczynają model w wieku 12 lat (SE=0,37), odsetek kobiet wynosi 46,5%, średnia powierzchnia ciała to 1,27 m², a średnia masa ciała 41,7 kg (ENSIGN, ELIANA, B2101J).

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu AE wnioskodawcy.

Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy – AE str. 13



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu skuteczność kliniczną leku Kymriah przyjęto na podstawie danych z jednoramiennych badań: ELIANA, ENSIGN i B2101J, natomiast dla blinatumomabu na podstawie 2 badań jednoramiennych: MT103-205, RIALTO.

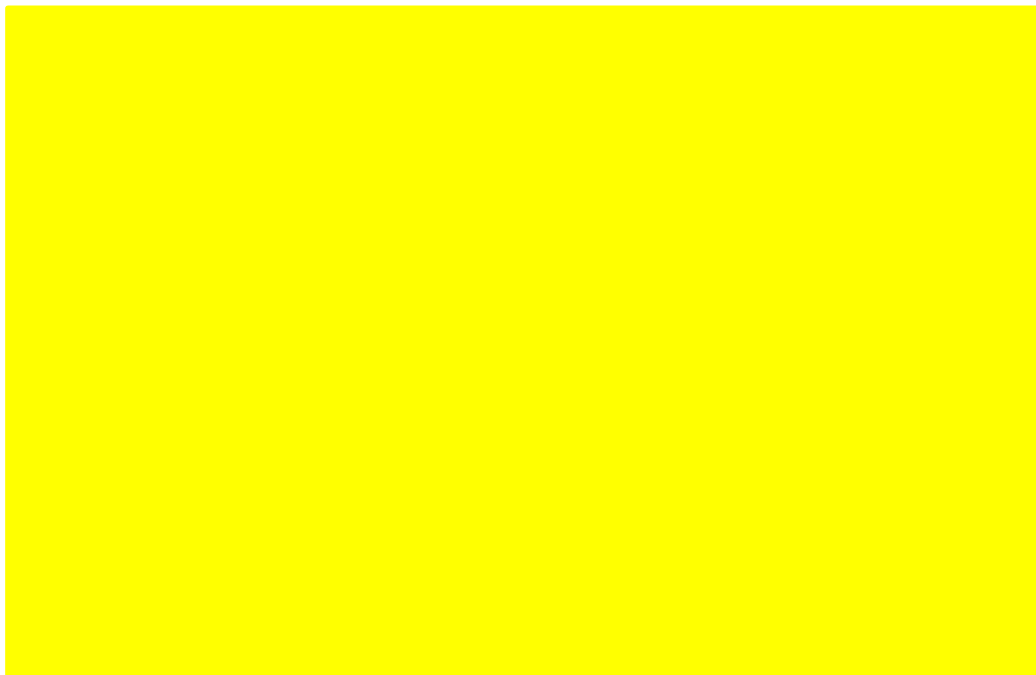
Przeżycie całkowite – 5 lat

W zakresie skuteczności w ramieniu tisagenlecleucelu uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjenta (ang. individual patient data) pochodzące z badania ELIANA, ENSIGN i B2101J. W modelu w celu oszacowania przeżycia dopasowanego do danych OS w okresie pierwszych 5 lat wykorzystano funkcje parametryczne (wykorzystano pakiet FlexSurv w R). W modelu w celu ograniczenia niepewności związanej z wyborem konkretnej krzywej parametrycznej przyjęto podejście uśredniające – „*Weighted Using AIC*”, opisane w publikacji Jackson 2009.

Przeżycie długoletnie

Na podstawie publikacji NICE “Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products”, której celem było sprawdzenie czy metody oceny technologii medycznych stosowane przez NICE są dopasowane do oceny medycyny regeneracyjnej i terapii komórkowych, przyjęto, iż prawdopodobieństwo

zgonu w populacji pacjentów, którzy przeżyli 5 lat i zostali uznani za osoby wyleczone, odpowiada populacji ogólnej. W związku z powyższym ryzyko zgonu przyjęto na podstawie danych z Tablic Trwania Życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2018 r., z uwzględnieniem rozkładu płci i w przeliczeniu na miesięczne cykle.



Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – okres 5 letni

Przeżycie wolne od zdarzeń w ramieniu tisagenlecleucelu przyjęto na podstawie danych z poziomu pacjenta (ang. Individual Patient Data, IPD) z 3 ww. badań klinicznych.



Ze względu na brak danych dotyczących EFS dla blinatumomabu autorzy modelu wnioskodawcy, bazując na dowodach naukowych o silnej korelacji EFS z OS, zastosowali podejście z raportu próbnego NICE, polegające na estymowaniu krzywej EFS w oparciu o dane OS, przy przyjęciu stałego skumulowanego hazardu względnego na poziomie 0,83.

Zgodnie z próbną analizą NICE, chorzy żyjący po 5 latach od momentu rozpoczęcia leczenia w ramieniu interwencji i komparatora, zostali uznani za „wyleczonych” i następuje u nich stabilizacja krzywej EFS do czasu zrównania z krzywą OS.



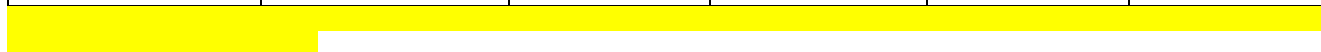
Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty Kymriah, koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii, koszty blinatumomabu, koszty przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszt produktu Kymriah



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



Koszty związane z wytworzeniem i podaniem produktu Kymriah

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił koszty związane z terapią Kymriah: koszt leukaferazy, chemioterapii pomostowej, chemioterapii limfodeplecyjnej, hospitalizacji pacjenta po podaniu produktu i monitorowania i diagnostyki w programie lekowym.

Początkowo pacjent zakwalifikowany do programu lekowego poddawany jest leukaferizie – pobranie komórek jednojądrzastych krwi, które następnie są kriokonserwowane i transportowane do ośrodka wytwarzania.

W badaniach dotyczących stosowania produktu Kymriah u 87,2% pacjentów przeprowadzono chemioterapię pomostową, stąd w analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty schematu Ida-FLAM wraz z maksymalną 5-dniową hospitalizacją w ramach programu lekowego.

Pacjentom przed infuzją produktu Kymriah podaje się chemioterapię limfodeplecyjną (2 do 14 dni przed podaniem Kymriah), chyba że liczba białych krwinek w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl . *Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $> 1\ 000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.*

Schematy chemioterapii limfodeplecyjnej uwzględnione w modelu na podstawie badań klinicznych:

- 94,94% pacjentów: fludarabina i cyklofosfamid,
- 1,27% pacjentów: cytarabina i etopozyd – w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych cyklofosfamidu podawanego uprzednio.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również koszt hospitalizacji związanej z podawaniem chemioterapii limfodeplecyjnej. Na podstawie badania ELIANA przyjęto, iż średni czas hospitalizacji pacjentów na tym etapie leczenia wynosi 20,15 dni.

Założenia dotyczące oszacowania kosztów ww. świadczeń zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 36. Pozostałe koszty przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]			Źródło		
		Koszt świadczenia	Koszt łączny			
Leukafereza	5.53.01.0000004 Pobranie limfocytów dawcy (DLI)	4 694,16	6 131,16	Rozliczenie na podstawie faktury – koszt od świadczeniodawców na podstawie raportu taryfikacyjnego AOTMiT WT.541.14.2016		
	5.53.01.0000003 Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 437,00				
Koszt chemioterapii pomostowej		Liczba infuzji/cykl	Cena za opakowanie/liczba opakowań na infuzję**	Całkowity koszt leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r.	
	Fludarabina	5	73,68*/ 1			5 423,01
	Cytarabina	5	87,32/ 3			
	Idarubicyna	3	416,09/ 3			
			Koszt/osobodzień/ max. liczba osobodni	Koszt hospitalizacji/ pacjenta		Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r.
5.08.07.0000002 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci		540,80/ 5	2 704,00			
Koszt chemioterapii limfodeplecyjnej		Schemat dawkowania/ liczba infuzji na cykl	Cena za opakowanie/liczba opakowań na infuzję**	Całkowity koszt leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r., ChPL Kymriah	
	Fludarabina	30 mg/m ² pc. Iv/d – 4 dni/ 4	73,68*/ 1			410,14
	Cyklofosfamid	500 mg/m ² iv/d – 2 dni/ 2	57,71/ 1	249,46		
	Cytarabina	500 mg/m ² pc. Iv/ d – 2 dni/ 2	87,32/ 1			
	Etopozyd	150 mg/m ² pc. iv – 3 dni/ 3	12,47/ 2			

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]				Źródło
Blinicyto w kolejnych cyklach					
Koszty leku Blinicyto w poszczególnych cyklach	317 187,92	317 187,92	317 187,92	317 187,92	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 16/2020/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 16/2020/DGL
	Łącznie^		462 188,11		
Średni koszt hospitalizacji na cykl – 5.08.05.0000174 hospitalizacja hematologiczna u dzieci / zakwaterowanie*	22 552,41	7 405,27	2 356,22	1 009,81	Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r.
	Średni koszt hospitalizacji – liczba dni hospitalizacji w każdym cyklu – 28		34 333,52		
Koszty realizacji programu dla komparatora	Rodzaj świadczenia	Koszt	Liczba badań		
	Konsultacje hematologiczne	129,00	1. rok – 12 2. rok – 4 3.-5. rok – 2 5. i kolejny rok – 2		Liczba wizyt na podstawie założeń autorów modelu W13 Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ
	Diagnostyka MRD	886,00	1 badanie w 1. Roku		Liczba wizyt na podstawie założeń autorów modelu Koszt jak dla grupy S04
	Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego	886,00	1 badanie w 1. Roku		Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r.

*Koszt osobodnia hospitalizacji wynosi: 891,40 PLN od 1 do 3 dnia oraz 835,54 PLN od 4 dnia

^suma iloczynów kosztów i odsetka pacjentów w danym cyklu

Skróty: MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)

Koszty pozostałe

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Pozostałe koszty przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]		Źródło
	Definicja	Koszt świadczenia	
Przeszczepienie HSCT	Średni koszt przeszczepu HSCT (średnia ważona rozkładem pacjentów do poszczególnych rodzajów przeszczepień w danych POLTRANSPLANT za 2018 r.) (przeszczepienie autologicznych komórek, allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, oraz dawcy alternatywnego*)	234 736,35	Wycena punktowa na podstawie zarządzenia nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.; mediana czasu hospitalizacji na podstawie statystyk NFZ JGP za 2018 r.
	Średni koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku dla przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego	14 705,88	Uwzględniono odsetek pacjentów poddanych ałotransplantacji od dawcy niespokrewnionego wg PLOTTRANSPLANT 2018 (73,53%); Trisenox CUA_2017.06.08
	Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeszczepie alloSCT	1. rok – 41 111,00 2. rok – 25 469,00	OT.4351.14.ICLUSIG ALL Ph+ AE

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]				Źródło
Koszt leczenia paliatywnego	Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci – 15.2181.027.02		Koszt naliczony w ostatnim miesiącu życia (30,4 dni) – 2 734,58		Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Średni koszt zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., występujących w badaniach z częstością większą niż 5%**		Kymriah – 16 277,67 Blinicyto – 6 608,25		ELIANA, Stackelberg 2016, koszt wyznaczony na podstawie zwalidowanych kosztów AE zidentyfikowanych w BIP AOTMiT (szczegóły w tabeli 31 AE wnioskodawcy), JGP

*Przyjęto rozliczenie w ramach grup dla dzieci tj. <18 r.ż. – PZS01-03. Wartości w grupach dla dorosłych są takie same

**oszacowano jako sumę iloczynów kosztów poszczególnych zdarzeń i odsetka pacjentów, u których wystąpiły

Skróty: CRS – zespół uwalniania cytokin

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy zaprezentowano w rozdziale 1.3.5 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności stanów zdrowia przedstawione w analizie podstawowej. Przyjęte użyteczności są zgodne z uwzględnionymi w ramach analizy przeprowadzonej przez NICE 2018.

Tabela 39. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło/uwagi
Stan EFS	0,91 (SE=0,02)	Kelly 2015
Stan PD	0,75 (SE=0,16)	
Spadek użyteczności związany z terapią tisagenlecleucelem i blinatumomabem	-0,42	Na podstawie danych z badania ELIANA, zgodnie z próbną oceną NICE (wartość uzależniona od liczby dni pobytu w szpitalu)
Spadek użyteczności związanych z przeszczepem HSCT	-0,57	Próbna ocena NICE – na podstawie Sung 2003 (spadek użyteczności na okres 1 roku)
Zespół uwalniania cytokin	0,00	Próbna ocena NICE (obniżenie użyteczności na czas pobytu w OAiT)
Populacja wyleczona (w modelu od 5. roku)	W populacji pacjentów uznanych za wyleczonych przyjęto użyteczność odpowiadającą polskiej populacji ogólnej	Golicki 2017 (użyteczność w populacji ogólnej Polski)

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, PD – progresja choroby, OAiT – oddział anestezjologii i intensywnej terapii

Compliance

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

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę. Wyniki analizy konsekwencji kosztów przedstawiono w rozdziale 1.7 analizy wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ*	
	Kymriah	Blincyto
Efekt [QALY]	10,09	2,71
Efekt inkrementalny [QALY]	7,38	

QALY – lata życia skorygowane o jakość

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 wyższa od ceny wnioskowanej. Z uwagi na fakt, iż aktualny próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY analitycy Agencji przedstawili własne oszacowania progowej ceny zbytu netto w rozdziale 5.3.4.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **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 ustawy o refundacji „*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 najkorzystniejszych współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”. Z uwagi na powyższe obliczenia wnioskodawcy są niewłaściwe, więc w rozdziale 5.3.4. przeprowadzono obliczenia własne Agencji w tym zakresie.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując zmianę 22 parametrów. W wersji Word analizy przedstawiono, zdaniem wnioskodawcy, 8 najważniejszych wariantów. Dodatkowo analitycy Agencji przedstawili 3 warianty z modelu elektronicznego wnioskodawcy, w ramach których testowano różne horyzonty czasowe.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – analiza deterministyczna

Scenariusz	Perspektywa NFZ	
	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana [%]
Analiza podstawowa		-
Minimalna wartość parametru HR dla OS		
Maksymalna wartość parametru HR dla OS		
Wartość parametru HR z		
Stały skumulowany HR w celu wyznaczenia EFS dla komparatora +25%		
Stały skumulowany HR w celu wyznaczenia EFS dla komparatora -25%		
Wartości użyteczności dla stanów PD i EFS w oparciu o wyniki badania ELIANA (0,69 (SE=0,05) dla PD i 0,81 (SE=0,03) dla EFS)		
Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego otrzymają infuzję Kymriah (100%)		
Dyskontowanie kosztów 0% i efektów 0%		

Poniżej zaprezentowano diagram Tornado uwzględniający 10 scenariuszy analizy wrażliwości o największym wpływie na ICUR.



Probabilistyczna analiza wrażliwości



Ze względu na nieaktualną wartość progu przyjętą w analizie wnioskodawcy – w rozdziale 5.3.4 przedstawiono oszacowania własne w powyższym zakresie.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	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?	?	Wnioskodawca jako główny komparator przyjął terapię z zastosowaniem blinatumomabu. Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.
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.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywotni horyzont czasowy (88 lat).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. Wybrany zestaw użyteczności został uzasadniony [REDACTED]
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 61-63 analizy ekonomicznej):

- Podstawowe założenie – wyznaczenie przeżycia całkowitego (ang. overall survival; OS) dla ramienia tisagenlecleucelu oparto na danych z poziomu pacjenta (ang. Individual patient data; IPD) zebranych z 3 badań klinicznych: ELIANA, ENSIGN i B2101J. Parametryczne funkcje przeżycia zastosowano w celu dopasowania do danych OS i do oszacowania przeżycia w modelu CUA w okresie pięcioletnim (tj. 60 miesięcy). Jednocześnie w celu ograniczenia niepewności w zakresie wyboru konkretnej krzywej parametrycznej, w modelu zastosowano podejście uśredniające (...) zgodnie z zaleceniami oceny próbnej NICE poprzez wykorzystanie metody opisanej w pracy Jackson 2009. Wykorzystanie tzw. „krzywej ważonej” w sposób diametralny ogranicza możliwość stronniczego wyboru jednej z krzywych parametrycznych.

Komentarz analityków Agencji:

Analitycy Agencji wskazują, iż w analizie podstawowej wnioskodawcy nie wykorzystano krzywych o najlepszym dopasowaniu, aczkolwiek powyższe ma pomijalny wpływ na wyniki analizy. Natomiast ekstrapolacja przeżycia całkowitego w horyzoncie dożywoźnym na podstawie krzywych parametrycznych obarczona jest niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wyznaczenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu blinatumomabu na podstawie danych dla tisganelecleucelu i założeń dotyczących stałego stosunku EFS do OS wiąże się z niepewnością.
- Skuteczność terapii w badaniach dotyczących technologii wnioskowanej i komparatora oceniana była w badaniach w populacji FAS tj. u pacjentów poddanych infuzji Kymriah. Takie samo podejście przyjęto w modelu CUA. Jednakże należy mieć na względzie, iż pacjenci w modelu w ramieniu interwencji wnioskowanej włączani są do terapii po przejściu przez model drzewa decyzyjnego i ostatecznie produkt Kymriah w modelu, zgodnie z wynikami włączonych badań, otrzymuje 83,7% pacjentów poddanych kwalifikacji. Przyczyną takiego stanu jest fakt, iż pacjenci zakwalifikowani do terapii Kymriah oczekują na podanie leku [REDACTED]. Tymczasem pacjenci przyjmujący blinatumomab otrzymują lek od razu po kwalifikacji. Podczas oczekiwania na terapię CAR-T większość pacjentów otrzymuje chemioterapię pomostową, u części pacjentów występuje zgon, dochodzi do działań niepożądanych chemioterapii pomostowej, a u niektórych ostatecznie zły stan zdrowia nie pozwoli na podanie produktu. Zdaniem wnioskodawcy interpretacja wyników dla pacjentów niepoddanych infuzji razem z leczonymi może prowadzić do uzyskania błędnych wniosków, tym bardziej, że oczekiwać należy, iż zdecydowana większość (lub wszyscy) pacjenci zakwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego otrzyma przeciwieństwo tisagenlecleucel. Zdaniem analityków Agencji podejście zastosowane w modelu jest uzasadnione, niemniej przyjęcie w grupie pacjentów, którzy ostatecznie nie otrzymają produktu Kymriah krzywych OS i EFS wyznaczonych dla ramienia blinatumomabu, zamiast przyjęcia alternatywnych wartości, uwzględniających prawie 2 miesięczne opóźnienie w stosowaniu innych terapii lub leczenia paliatywnego może wpływać na zawyżenie wyników skuteczności po stronie technologii wnioskowanej.
- Dane dotyczące skuteczności terapii zostały ekstrapolowane na okres 88 lat na podstawie badań dotyczących produktu Kymriah, dla których najdłuższa mediana obserwacji wynosiła [REDACTED].

Dla okresu obserwacji dłuższego niż 5 lat przyjęto, iż pacjenci, u których nie wystąpił nawrót będą charakteryzowali się śmiertelnością zgodną z obserwowaną w populacji ogólnej. Założenie to obarczone jest jednak niepewnością związaną z brakiem długoterminowych badań, które mogłyby jednoznacznie potwierdzić przyjęte założenie. Niemniej autorzy modelu testowali zmiany standaryzowanego wskaźnika umieralności, a uzyskane wartości były spójne z wynikami analizy podstawowej.

- Założenia dotyczące częstości wykonywania przeszczepów w populacji pacjentów stosujących produkty Kymriah i Blincyto w ramach programów lekowych mogą odbiegać od obserwowanych w badaniach klinicznych (choćby ze względu na kryteria włączenia do programu lekowego dla blinatumomabu, którego celem jest przeprowadzenie przeszczepienia).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 61-63 analizy ekonomicznej):

- [redacted] został zastosowany do wyznaczenia krzywej OS dla komparatora (blinatumomab), przy założeniu krzywej referencyjnej OS dla interwencji. [redacted]

Komentarz analityków Agencji:

- [redacted]

- (...) ograniczeniem w zakresie inkrementalnych wyników zdrowotnych jest brak uwzględnienia rzeczywistej efektywności komparatora. Przykładowo w badaniu Karakas 2014 spośród 7 dzieci z ALL leczonych w ośrodku tureckim blinatumomabem mediana przeżycia wynosiła poniżej 3 miesięcy (6 pacjentów zmarło w okresie pierwszych 4,5 miesięcy od rozpoczęcia terapii, natomiast 1 pacjent zmarł po 12 miesiącach). Uwzględnienie w modelu ekonomicznym realnych efektów terapii z użyciem blinatumomabu doprowadziłoby do znaczącej poprawy wyników analizy.

Komentarz analityków Agencji:

Badanie, na które powołał się wnioskodawca – Karakas 2017 nie dotyczy stosowania blinatumomabu, a klofarabiny, która nie została uwzględniona przez wnioskodawcę jako komparator w niniejszej analizie.

- Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu kosztów leczenia w przypadku niepowodzenia prowadzonej terapii blinatumomabem (wymagane dodatkowe hospitalizacje i próba alternatywnego leczenia kolejnymi cyklami chemioterapii plus ewentualny przeszczep HSCT). Zastosowane podejście w sposób istotny ogranicza koszty po stronie komparatora z uwagi na większe prawdopodobieństwo braku osiągnięcia remisji choroby w przypadku schematu z wykorzystaniem blinatumomabu.

Komentarz analityków Agencji:

Ograniczenie analizy wnioskodawcy jest brak uwzględnienia kosztów leczenia pacjentów, u których doszło do niepowodzenia zarówno terapii z zastosowaniem produktu Kymriah, jak i Blincyto. Nie uwzględniono także kosztów potencjalnych terapii stosowanych w celu podtrzymania aktywności komórek CAR-T. Nie można również wykluczyć, iż w przyszłości istnieje będzie możliwość reinfuzji produktu Kymriah, co obecnie znajduje się w fazie badań klinicznych.

- Równocześnie w badaniu ELIANA dla produktu Kymriah wykazano znaczący i praktycznie natychmiastowy (już po pierwszym miesiącu od podania produktu) bardzo pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów. Uwzględnienie w modelu rzeczywistego efektu produktu Kymriah w zakresie poprawy

jakości życia pacjentów oraz realnego zmniejszenia wartości użyteczności w przypadku blinatumomabu w sposób istotny poprawia wyniki analizy.

Komentarz analityków Agencji:

Przyjęcie założeń o jakości życia na podstawie badania ELIANA, zdaniem analityków Agencji, obarczone jest niepewnością z powodu znacznej redukcji liczby pacjentów, którzy wypełniali w badaniu kwestionariusz dotyczący jakości życia w kolejnych etapach badania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W modelu nie uwzględniono wpływu wystąpienia zdarzeń niepożądanych na jakość życia w trakcie trwania leczenia, poza dekrementem użyteczności związanym z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin. 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 produktami Kymriah i Blincyto i jest zależny od okresu hospitalizacji. 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 blinatumomabu, powyższe może wpływać na zawyżenie osiąganego w ramieniu tisagenlecleucelu QALY.
- W modelu wnioskodawcy przyjęło, że przeprowadzenie allo-HSCT wiąże się z rocznym spadkiem użyteczności wynoszącym -0,57. 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. W analizach NICE w związku z wątpliwościami związanymi z powyższym założeniem przeprowadzono oszacowania własne, w których dekrement użyteczności na poziomie -0,57 przyjęto dla 3 pierwszych miesięcy po przeszczepie, a następnie na poziomie -0,13 dla kolejnych 9 miesięcy na podstawie Felder-Puig 2006.
- Ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie zaktualizował analiz w związku z pismem w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, nie uwzględniono obowiązującej obecnie ceny hurtowej brutto produktu Blincyto, wynoszącej 10 484,07 PLN (obecna cena jest niższa o 844,07 PLN niż w Obwieszczeniu MZ z lutego 2020 r.). Uwzględnienie obecnie obowiązującej ceny Blincyto w analizach wnioskodawcy wpływa na
- W analizie wnioskodawcy koszt hospitalizacji związanej z podaniem Blincyto przyjęto na podstawie świadczenia 5.08.05.0000174 hospitalizacja hematologiczna u dzieci, którego koszt dla pierwszych 3 dni wynosi 891,24 PLN, a dla kolejnych dni 835,54 PLN. Nie uwzględniono, że dla populacji osób dorosłych koszt za osobodzień hospitalizacji w programie lekowym wynosi 486,72 PLN. Dodatkowo, w związku z faktem, iż od stycznia 2021 r. blinatumomab jest refundowany w ramach programu lekowego B.65 również w populacji dziecięcej koszt osobodnia hospitalizacji dziecka włączonego do programu jest niższy niż pierwotnie zakładany w analizie wnioskodawcy i wynosi 540,80 PLN (Nr 162/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r.). Przyjęcie niższego kosztu hospitalizacji dla całej populacji pacjentów leczonych Blincyto w programie – 540,80 PLN wpływa na
- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto, że pacjenci mogą stosować blinatumomab do 5 cykli. Tymczasem zgodnie z programem lekowym dla blinatumomabu stosowanego w populacji osób dorosłych oraz dzieci dozwolone jest zastosowanie u chorych maksymalnie dwóch cykli leczenia tym produktem. Uwzględnienie zapisów programów lekowych w tym zakresie wpływa na
- Wnioskodawca w ramach realizacji programu dla komparatora uwzględnił 12 wizyt u hematologa, tymczasem program zakłada wykonywanie specjalistycznych badań 2-krotnie przy realizacji 2. cyklów (każdy cykl trwa 28 dni) leczenia.
- 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 proggu opłacalności.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych i wartości skrajnych oraz testowanie powtarzalności wyników.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

W rozdziale 1.2.3 analizy wnioskodawcy wskazano, iż walidacja nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją.

W rozdziale 1.5 natomiast poinformowano, iż zidentyfikowano 8 prac, w których przeprowadzono ocenę ekonomiczną stosowania CAR-T i przedstawiono wniosek, iż wyniki poszczególnych analiz są zbieżne z analizą wnioskodawcy *w zakresie zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w przypadku zastosowania terapii z użyciem produktu Kymriah w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia (w szczególności blinatumomabu)*.

Należy zaznaczyć, iż wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej dyskusji wyników i założeń innych, odnalezionych analiz ekonomicznych, które w formie tabelarycznej zostały przedstawione w rozdziale 2.1.2.

- W publikacji Hettle 2017 przeprowadzono analizę efektywności kosztów terapii CAR-T w porównaniu z kłofarabiną w populacji zgodnej z wnioskowaną w dożywotnym horyzoncie czasowym. Oszacowany w analizie ICER wyniósł 49 995 £/QALY (254 199,6 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.) (różnica kosztów wyniosła 373 166 £, natomiast różnica QALY 7,46).
- W publikacji HAO 2017 porównywano CAR-T do kłofarabiny w monoterapii, kłofarabiny stosowanej w skojarzeniu, blinatumomabu, chemioterapii ratunkowej i drugiego HSCT w horyzoncie 20-letnim. Wyniki uzyskane w badaniu dla ICER mieściły się w zakresie od 100 000 \$ do 300 000 \$ /QALY (od 371 420,0 do 1 114 260,0 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.), a inkrementalne QALY uzyskiwało wartości od 2,31 do 4,29.
- W publikacji Lin 2018 porównywano tisagenlecleucel do kłofarabiny w monoterapii, kłofarabiny stosowanej w skojarzeniu (kłofarabina, etopozyd, cyklofosfamid), blinatumomabu stosowanych u pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną. Podobnie jak w niniejszej analizie przyjęto horyzont dożywotni. W analizie testowano różne warianty, uwzględniające odsetek pacjentów osiagających przeżycie 5-letnie. Przy założeniu zbliżonym do niniejszej analizy, że 40% pacjentów pozostanie wolnych od nawrotu w okresie 5 lat – oczekiwania długość życia wyniosła 12,1 lat, a ICER – 61 000 \$/QALY (226 566,2 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.). W przypadku pozostałych wariantów uzyskiwane wskaźniki ICER były wyższe.
- W publikacji ICER 2017 porównywano tisagenlecleucel vs kłofarabina w populacji pacjentów w wieku 0-25 lat z nawrotową/oporną na leczenie B-ALL (horyzont dożywotni). W wyniku analizy oszacowano ICUR w wysokości 57 093 \$/QALY (212 054,8 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.), przy czym inkrementalne QALY wyniosło 7,18.
- Porównanie tisagenlecleucelu z kłofarabiną w horyzoncie dożywotnim w populacji zgodnej z wnioskowaną przeprowadzono również w publikacji Whittington 2018. Oszacowany ICUR wyniósł 46 000 \$/ QALY (170 853,2 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.), a inkrementalne QALY, podobnie jak w analizie ICER 2017 wyniosło 7,18.
- Kolejne porównanie z kłofarabiną stosowaną w terapii skojarzonej przeprowadzono w ramach publikacji Sarkar 2019, w którym uwzględniono również koszty społeczne. Oszacowany ICUR wyniósł 64 600 \$/ QALY (239 937,3 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.), a inkrementalne QALY było wyższe niż w poprzednich analizach i wyniosło 8,18.

- W badaniu Furtzer 2020 porównywano tisagenlecleucel vs standardowa terapia (chemioterapia, HSCT) w populacji zgodnej z wnioskowaną w dożywotnym horyzoncie. W zależności od przyjętego odsetka wyzdrowień – od 40 do 10% oszacowany ICUR wyniósł od 53 933 do 213 453 \$/ QALY (od 200 317,9 do 792 807,1 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.), natomiast 95% przedział ufności dla zyskanego QALY wyniósł od 0,37 do 4,73.
- W brytyjskiej publikacji Walton 2019 również porównywano tisagenlecleucel z terapią standardową obejmującą blinatumomab i IDA-FLA w analizowanej populacji w dożywotnym horyzoncie czasowym. ICUR dla porównania z IDA-FLA wyniósł 45 397 £/ QALY (230 821,0 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.), a dla porównania z blinatumomabem 27,732 £/ QALY (141 003,4 PLN wg kursu NBP z 13.01.2021 r.).

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 1.2.3, 1.5, 2.1.2 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający. Walidacja zewnętrzna jest natomiast ograniczona przez brak badań długoterminowych.

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).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, 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

- 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. Cena, przy której koszt stosowania leku Kymriah nie jest wyższy niż koszt leku Blincyto wynosi

- Analiza probabilistyczna – aktualny próg

Wyniki analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Kymriah stosowany w terapii pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z B-ALL jest opłacalny kosztowo przy ustawowej wysokości progu opłacalności (155 114 PLN/QALY) w porównaniu z blinatumomabem wyniosło . Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.



- Zmiana kosztów związanych z terapią Blincyto

W ramach prac zidentyfikowano istotne zmiany w cenach i sposobie refundacji komparatora w populacji pediatrycznej w okresie od złożenia wniosku refundacyjnego do przekazania niniejszej AWA, w związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu obliczeń własnych w tym zakresie.

Założenia oszacowań własnych:

- Cena hurtowa brutto leku Blincyto – 10 484,07 PLN (bez RSS)
- Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – 540,80 PLN/ osobodzień
- Czas trwania leczenia – 2 cykle – zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego B.65
- Program lekowy dla Blincyto nie zakłada dodatkowych wizyt hematologicznych niemniej konserwatywnie przyjęto, iż pacjent będzie odbywał 2 wizyty typu W13 w roku.



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



Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy której koszt stosowania leku Kymriah nie jest wyższy niż koszt leku Blincyto wyniosła [REDACTED].

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah u 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, w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności i kosztów konsekwencji dla porównania z wybranym komparatorem – Blincyto (blinatumomab).

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

Zdaniem analityków Agencji wyznaczenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu blinatumomabu na podstawie danych dla tisagenlecleucelu z wykorzystaniem krzywych parametrycznych wiąże się z niepewnością.

[REDACTED], brak danych dotyczących długofalowych efektów terapii CAR-T (dane dotyczące przeżycia powyżej 5 lat pochodzą z danych literaturowych nie dotyczących terapii CAR-T) (w tym terapii stosowanych po jej niepowodzeniu lub w celu podtrzymania aktywności CAR-T) oraz przyjęte założenia o częstości wykonywania przeszczepów HSCT oraz spadku użyteczności z nimi związanych, a także brak uwzględnienia spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż zespół uwalniania cytokin.

Zdaniem analityków Agencji chemioterapia i inotuzumab ozogamycyny również powinny stanowić komparatory dla produktu Kymriah w analizowanym wskazaniu. Ze względu na brak uzupełnienia analiz w tym zakresie przez wnioskodawcę, poniżej przedstawiono proste zestawienie kosztów omawianych technologii.

Dawkowanie i liczbę cykli klofarabiny w monoterapii i klofarabiny stosowanej w skojarzeniu zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla produktu Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (AOTM-OT-4350-12/2012). Dane dotyczące inotuzumabu ozogamycyny stosowanego w populacji osób dorosłych zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla leku Besponsa OT.4331.26.2019.

Tabela 44 Zestawienie kosztów terapii z zastosowaniem klofarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu i inotuzumabem ozogamycyny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku*	Zawartość opakowania	CHB (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Klofarabina	Clofarabine Norameda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 20 ml	2948,40	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Klofarabina + cyklofosfamid +etopozyd	Clofarabine Norameda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 20 ml	2948,40	████	████	████
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	57,71	████		████
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	63,39	████		████
Inotuzumab ozogamycyny	Besponsa, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol. proszku	45121,86	████████████████████		████████████████

*Przyjęto możliwość dzielenia dawek w opakowaniu

**w oszacowaniach uwzględniono, iż powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,27m²

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 analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) 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 w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na nieodpłatny dostęp do leczenia pacjentów w ramach programu lekowego perspektywa pacjenta nie została uwzględniona.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (lata 2021-2024).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Kymriah w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Wszyscy chorzy leczeni są schematem z wykorzystaniem blinatumomabu, jako leczenie pomostowe do przeszczepu HSCT.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono refundację produktu Kymriah w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

Wnioskodawca w scenariuszu „nowym” przyjął, że 100% chorych z populacji docelowej będzie leczonych produktem leczniczym Kymriah, który zastąpi dotychczas stosowany schemat z udziałem blinatumomabu.

Warianty analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne wyznaczono na podstawie skrajnych wielkości oszacowanej populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[Redacted text block]

Zużycie zasobów

[Redacted text block]

Compliance

W analizie AWB wnioskodawcy przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z analizą CUA:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej
- Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii
- Koszty komparatora (blinatumomab)
- Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz koszty dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepie
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Szczegółowy opis kosztów i wyników CUA przedstawiono w rozdziałach 5.1.2 niniejszego opracowania.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego produktu leczniczego. Uzasadnienie takiego postępowania przedstawiono w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca zwraca uwagę, iż produkt leczniczy Kymriah nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji z uwagi na brak produktu leczniczego o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, który ma tę samą lub inną nazwę międzynarodową.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, liczebność populacji rozpoczynającej leczenie lekiem Kymriah w wariantcie podstawowym analizy wynosi [Redacted]

[Redacted]

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min. - maks.)	II rok (min. - maks.)	III rok (min. - maks.)	IV rok (min. - maks.)
[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]

*obliczone przez analityków Agencji na podstawie kalkulatora dostarczonego przez wnioskodawcę. W skład kosztów pozostałych wchodzi: koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii, koszty komparatora, koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych, koszty dalszego leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. 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?	?	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 4-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie wymagań minimalnych. Wnioskodawca wskazał, iż przyjęcie 4-letniego horyzontu czasowego analizy jest wystarczające do ustabilizowania się liczby pacjentów w programie.
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/?	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Zastrzeżenia dotyczące uwzględnionych kosztów oraz zmian, które nastąpiły wraz wejściem w życie Obwieszenia MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. omówiono w rozdziale 5.3.2.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Jako komparator dla wnioskowanej technologii w analizie wnioskodawcy przyjęto blinatumomab. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla założeń dotyczących poziomu przejęcie udziałów w rynku. Powyższy parametr nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości. Co więcej trudno jest też z całą pewnością wykluczyć możliwość stosowania blinatumomabu w kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu terapii Kymriah. Ponadto nie uwzględniono innych technologii alternatywnych dostępnych na polskim rynku, które szczegółowo omówiono w rozdziale 3.6.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia dotyczące struktury i zmian w rynku są zgodne w przedłożonych analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany, stąd nie ma możliwości zweryfikowania aktualnej sprzedaży produktu na podstawie danych NFZ. Dane NFZ w zakresie innych terapii, które mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię ograniczają się do informacji dotyczących produktu Blincyto refundowanego w populacji osób dorosłych z B-ALL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zakłada utworzenie nowej grupy limitowej dla terapii Kymriah. Uzasadnienie przedstawiono w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

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

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy wpływu na budżet.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Ze względu na fakt, iż analiza wpływu na budżet wnioskodawcy opiera się na założeniach analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są jednocześnie ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

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

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 r. do terapii blinatumomabem w ramach programu B.35 włączono 10 pacjentów w wieku od 18 do ≤ 25 r.ż. Ze względu na brak danych dotyczących realizacji programu dla leku Blinicyto w populacji dzieci – lek jest refundowany od stycznia 2021 r. postanowiono wykorzystać dane pochodzące z [redacted]

Wyniki oszacowań własnych analityków Agencji w powyższym zakresie zaprezentowano w tabeli poniżej.

[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]

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

[Redacted]

[Redacted]

W obliczeniach przeprowadzonych na podstawie danych NFZ i

[Redacted]

[Redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji do przekazanego w ramach niniejszego zlecenia proponowanego programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)” obejmują:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B 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/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.01.2021 r., przy użyciu słów kluczowych: *Kymriah i tisagenlecleucel*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących stosowania produktu Kymriah u pacjentów do 25 lat z nawrotową, oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (w tym 2 rekomendacje warunkowe, NICE 2018 i NCPE 2019), 1 rekomendację warunkową pozytywną dot. pacjentów w wieku od 3 do 25 (CADTH 2019). Odnaleziono również decyzję AWMSG 2018 o nie przeprowadzaniu oceny ze względu na prowadzenie oceny przez NICE.

Wśród pozytywnych, warunkowych rekomendacji (NICE 2018, CADTH 2019, NCPE 2019) w uzasadnieniach wskazuje się na ograniczoną liczbę dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa oraz wysoki koszt terapii tisagenlecleucelem. W rekomendacjach tych zaznaczono, że pozytywna decyzja uzależniona jest od obniżenia ceny i dalszego zbierania danych dla dłuższego okresu obserwacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Również w pozytywnej rekomendacji Has 2018 podkreślono konieczność pozyskania danych dla dłuższego okresu obserwacji, biorąc pod uwagę niepewność dot. skuteczności, bezpieczeństwa krótko- i długoterminowego, a także złożoność procesu leczenia. Dodatkowo wskazano na konieczność pozyskania danych z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii w grupie pacjentów <3 lat.

W pozytywnej rekomendacji ZIN 2018 wskazano natomiast na wysoki koszt produktu leczniczego.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Kymriah w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 Wielka Brytania	Pacjenci do 25. roku życia z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>NICE rekomenduje terapię tisagenlecleucelem w ramach Cancer Drugs Fund jako opcję terapeutyczną w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B dla osób do 25. roku życia pod warunkiem spełnienia zapisów umowy dotyczącej dalszego zbierania danych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Aktualnym sposobem leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest zwykle terapia blinatumomabem lub chemioterapia ratunkowa. Dowody z badań klinicznych sugerują, że w porównaniu z obecnie dostępnym leczeniem pacjenci, którzy otrzymają tisagenlecleucel mogą żyć dłużej lub może u nich wystąpić późniejszy nawrót choroby. Jednakże zaznaczono, iż dowody z badań są niepewne i nie wiadomo, czy tisagenlecleucel leczy ostrą białaczkę limfoblastyczną</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby określić koszty leczenia działań niepożądanych stosowania leku Kymriah oraz czy pacjenci będą potrzebować kolejnego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych szp ku.</p> <p>Najbardziej wiarygodne oszacowania kosztów-efektywności stosowania tisagenlecleucelu są wyższe niż te, które NICE zazwyczaj uznaje za dopuszczalne. Oczekiwana długość</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>życia osób z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną jest trudna do oszacowania. Tisagenlecleucel nie spełnia kryteriów NICE dla terapii schyłku życia. Z tego powodu tisagenlecleucel nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania w ramach NHS.</p> <p>Zgromadzenie większej liczby danych dot. punktów końcowych tj.: PFS, OS, konieczności wykonania kolejnego przeszczepu komórek macierzystych i konieczności stosowania preparatów immunoglobulin może zmniejszyć niepewność dotyczącą dowodów klinicznych i opłacalności stosowania tisagenlecleucelu.</p>
<p>HAS 2018 Francja</p>	<p>Pacjenci do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu</p>	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Stanowisko:</u> Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah we wskazaniu: leczenie dzieci i dorosłych w wieku do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane pochodzące z dwóch jednoramiennych badań klinicznych dotyczących skuteczności wykazują na uzyskanie wysokiego odsetka remisji całkowitej po 3 miesiącach i utrzymującej się u około 40% pacjentów remisji całkowitej po medianie okresu obserwacji wynoszącej 9 miesięcy.</p> <p>Agencja podkreśla konieczność pozyskania danych dla dłuższego okresu obserwacji, biorąc pod uwagę niepewność dot. skuteczności, bezpieczeństwa krótko- i długoterminowego, a także złożoność procesu leczenia. Dodatkowo istnieje konieczność pozyskania danych z badań klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii w grupie pacjentów <3 lat.</p>
<p>ZIN 2018 Holandia</p>	<p>Pacjenci do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu</p>	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Stanowisko:</u> Agencja rekomenduje refundację produktu Kymriah u pacjentów do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tisagenlecleucelu we wskazaniu ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy i praktyką kliniczną. Leczenie wykazuje wartość dodaną w porównaniu ze standardowym leczeniem nawrotowej/opornej B-ALL u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych lub pacjentów, u których nie wykonano przeszczepu. Na tej podstawie tisagenlecleucel kwalifikuje się do włączenia do pakietu podstawowego. W stanowisku podkreślono wysoki koszt produktu leczniczego. Zwraca się uwagę na wysoki koszt leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta tj.: 320 000 EUR.</p>
<p>NCPE 2019 Irlandia</p>	<p>Pacjenci do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa <u>Uzasadnienie:</u> Refundacja terapii tisagenlecleucelem nie jest brana pod uwagę, chyba że dojdzie do poprawy stosunku kosztów-efektywności w porównaniu do istniejących metod leczenia (blinatumomab i schemat chemioterapii FLA-IDA: fludarabina, cytarabina, idarubicyn).</p>
<p>SMC 2019 Szkocja</p>	<p>Pacjenci do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu</p>	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Stanowisko:</u> The Scottish Medicines Consortium rekomenduje refundację tisagenlecleucelu w leczeniu pacjentów do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po allo-HSCT lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tisagenlecleucelu w jednoramiennym, otwartym badaniu II fazy wiązało się z ogólnym wskaźnikiem remisji wynoszącym 81% w okresie 3 miesięcy od podania leczenia w populacji dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek B z obecnością antygenu CD19.</p> <p>SMC bierze pod uwagę fakt, iż tisagenlecleucel ma status leku sierociego i może zaakceptować większą niepewność dotyczącą wyników analizy ekonomicznej.</p>
<p>CADTH 2019 Kanada</p>	<p>Pacjenci od 3 do 25 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa <u>Stanowisko:</u> Agencja rekomenduje refundację terapii tisagenlecleucelem u dzieci i młodych dorosłych, w wieku od 3 do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, u których</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	stwierdzono nawrót choroby po allo-HSCT lub niekwalifikujących się do transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, pod warunkiem obniżenia ceny. <u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji podkreślono, iż istnieje wiele niepewności związanych z ograniczonymi danymi długoterminowymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii. CADTH zaznacza również, iż konieczna jest co najmniej 10% obniżka ceny, aby ICUR wyniósł poniżej 50 000 USD za QALY. Wyniki należy interpretować z ostrożnością w świetle niepewności dowodów klinicznych.
GBA 2020 Niemcy	Pacjenci do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepie lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	Rekomendacja pozytywna <u>Stanowisko:</u> GBA rekomenduje refundację terapii tisagenlecleucelem u pacjentów do 25. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NHS – The National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PAS – Patient Access Scheme, SMC – Scottish Medicine Consortium, allo-HCT – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25 września 2020 r., znak PLR.4500.160.2020.20.AP 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 (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Kymriah, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Produkt leczniczy Kymriah podlegał ocenie Agencji w 2019 r. we wskazaniach: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B oraz we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B oporna na leczenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opinia Agencji dot. zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B była negatywna. Jako uzasadnienie podano m.in. małą wiarygodność dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku. Opinia Rady Przejrzystości była pozytywna, w uzasadnieniu decyzji wskazano, iż wyniki uzyskiwane u pacjentów z ostrą ALL z komórek B po zastosowaniu tisagenlecleucelu były lepsze niż po zastosowaniu innych leków dostępnych w tym wskazaniu. Ponadto zaznaczono, iż niepewność dotycząca rzeczywistych kosztów terapii i potencjalnie bardzo wysokie obciążenie płatnika publicznego wzbudza wątpliwość Rady.

Problem zdrowotny

Do rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-ALL) dochodzi w wyniku transformacji nowotworowej komórki prekursorowej limfocytów. B-ALL charakteryzuje się klonalną proliferacją, zaburzeniem dojrzewania i kumulacją limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach. Choroba rozwija się na skutek namnażania się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając w USA 6,2 przypadków/100 000 osób rocznie. Po 20. roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości $<1/100\ 000$ i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 osób/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci.

Ostra białaczka limfoblastyczna należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu tygodni. ALL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). Jednakże u prawie połowy pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem transplantacji allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał lek Blincyto (blinatumomab). Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz fakt, iż produkt Blincyto podlega refundacji w ocenianym wskazaniu. Wybór blinatumomabu jako komparatora dla ocenianej interwencji uznano za zasadny. Jednocześnie w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zastosowania schematów chemoterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny. Należy zauważyć, iż w świetle aktualnych wytycznych klinicznych w analizowanej populacji pacjentów dopuszcza się stosowanie schematów chemioterapii ratunkowej, które podlegają refundacji w ramach katalogu chemioterapii. Natomiast inotuzumab ozogamycyny jest obecnie dostępny w ramach programu lekowego u dorosłych pacjentów z r/r B-ALL z chromosomem Philadelphia i bez niego. Ze względu na fakt, iż wnioskowane wskazanie obejmuje również pacjentów w wieku 18-25 lat inotuzumab ozogamycyny może stanowić potencjalną technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie zidentyfikował badań oceniających efektywność stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z blinatumomabem we wnioskowanym wskazaniu. Odnalazł natomiast trzy jednoramienne badania kliniczne dla produktu Kymriah (tisagenlecleucel): ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART19 oraz dwa badania jednoramienne dla produktu leczniczego blinatumomab: MT-103-205 i RIALTO.

W celu porównania ocenianej technologii względem komparatora wnioskodawca dokonał jakościowego zestawienia wyników z włączonych badań dla tisagenlecleucelu (ELIANA, ENSIGN + Pedi CART19) oraz blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO),

Skuteczność

Jakościowe zestawienie wyników z badań dla tisagenlecleucelu vs. blinatumomab

Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego przeżycia po terapii tisagenlecleucelem oszacowano na poziomie 66,2% (95%CI: 52,9; 76,5), 45,7% (95%CI: 25,5; 63,8) i [redacted] odpowiednio w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART vs. 25,9% (95%CI: 16,7; 40,3) dla BLIN (badanie: MT 103-205).

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w grupie pacjentów poddanych terapii preparatem Kymriah nie została osiągnięta w badaniu ELIANA oraz ENSIGN, natomiast w badaniu Pedi-CART19 wyniosła [redacted]. W grupie pacjentów, u których zastosowano terapię BLIN mediana RFS wyniosła 4,4 mies. (95% CI: 2,3; 7,6) w badaniu MT 103-205 (dot. pacjentów, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR) i 8,5 mies. (95% CI: 3,4; nie osiągnięto) w badaniu RIALTO.

Całkowity wskaźnik remisji (ORR) wśród pacjentów leczonych preparatem Kymriah wyniósł odpowiednio 82%, 69% oraz [redacted] w badaniach ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19. Natomiast w grupie pacjentów, u których zastosowano blinatumomab odsetki remisji całkowitej (CR), w badaniach MT 103 205 oraz RIALTO wyniosły 39% i 59%.

[redacted]. Natomiast odsetek pacjentów, u których wykonano allo-HSCT po terapii blinatumomabem wyniósł odpowiednio [redacted] i 37% (badanie MT 103-205 i RIALTO). Biorąc pod uwagę chorych, u których uzyskano CR po terapii blinatumomabem odsetek allo-HSCT wyniósł 48% oraz 46% odpowiednio w badaniach MT 103-205 i RIALTO (brak danych dla tisagenlecleucelu).

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów z ALL analizowany był tylko w badaniu ELIANA, dotyczącym terapii produktem Kymriah, w badaniach dla blinatumomabu nie analizowano jakości życia pacjentów. W badaniu ELIANA, we wszystkich punktach obserwacji odnotowano większy niż w momencie rozpoczęcia badania odsetek pacjentów osiągających jakość życia na poziomie populacji ogólnej we wszystkich badanych domenach za wyjątkiem funkcjonowania społecznego. Poprawa w zakresie średnich zmian liczby punktów dla kwestionariuszy EQ-5D i PedsQL w miesiącach od 3. do 12. była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica, wynosząca 7-10 punktów dla kwestionariusza EQ-5D i 4,36 punktów dla kwestionariusza PedsQL. Należy zaznaczyć, iż liczba pacjentów, którzy pozostali w badaniu, a tym samym kwalifikowali się do przedstawienia zgłaszanych danych o jakości życia, zmniejszała się podczas każdej kolejnej wizyty w trakcie trwania badania.

Bezpieczeństwo

Kymriah (tisagenlecleucel)

W badaniach ELIANA, ENSIGN oraz Pedi-CART19 (mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio: 24, 19,6 i [redacted] odnotowano [redacted] zgonów pacjentów, z powodu progresji choroby i zdarzeń niepożądanych.

W badaniu ELIANA najczęściej notowanymi AEs, których wystąpienie wiązało się z zastosowanym leczeniem był zespół uwalniania cytokin (CRS) (77,3%, w tym 25,3% stopnia 4.) oraz hipoglobulinemia (29,3%).

W badaniu ENSIGN najczęściej występującymi AE (dot. $\geq 30\%$ pacjentów), prawdopodobnie związanymi z terapią tisagenlecleucem były: CRS (90%), wymioty (45%), hipogammaglobulinemia (41%), nudności (38%), gorączka (38%), neutropenia z gorączką, występująca w ciągu 8 tyg. od infuzji (31%), zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (35%), leukopenia (31%), zmniejszenie apetytu (38%), zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (38%) i niedociśnienie (31%).

W badaniu Pedi-CART19 najczęściej występującymi AE, prawdopodobnie związanymi z terapią tisagenlecleucem były: CRS (82%), neutropenia z gorączką (71%), niedociśnienie (38%) i encefalopatia (27%).

Blinatumomab

W badaniu MT 103-205 w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano wystąpienie 48 (68,6%) zgonów. Natomiast w badaniu RIALTO w okresie obserwacji wynoszącym 13,1 miesiący odnotowano wystąpienie łącznie 51 (46,4%) zgonów (z czego 43 zgony były wynikiem progresji choroby).

W badaniu MT 103-205 u 100% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, a u 87% chorych były to zdarzenia o ≥ 3 stopniu nasilenia. W badaniu RIALTO u 99% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 65% były to zdarzenia o ≥ 3 stopniu nasilenia i w 28% o ≥ 4 stopniu nasilenia. AEs najczęściej występującymi, prawdopodobnie związanymi z leczeniem blinatumomabem były: reakcje w miejscu wkłucia (49%), zdarzenia neurologiczne (20%) i gorączka (57%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności.

[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. [redacted]. Jednocześnie ze względu na nieprawidłowe oszacowanie ceny zgodnej z wymogami art. 13 ust. 3 ustawy, również istniała konieczność przeprowadzenia oszacowań własnych. [redacted]

[redacted]. Koszty po stronie interwencji generowane są przez wysoką cenę leku Kymriah, natomiast w przypadku komparatora koszt wynika przede wszystkim z częstszego przeprowadzania przeszczepów allo-HSCT, któremu jednocześnie nadano wysoki dekrement użyteczności trwający przez rok.

Zdaniem analityków Agencji wyznaczenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu blinatumomabu na podstawie danych dla tisagenlecleucelu z wykorzystaniem krzywych parametrycznych wiąże się z niepewnością. [redacted]

[redacted], brak danych dotyczących długofalowych efektów terapii CAR-T (w tym terapii stosowanych po jej niepowodzeniu lub w celu podtrzymania aktywności CAR-T) oraz przyjęte założenia o częstości wykonywania przeszczepów HSCT oraz spadku użyteczności z nimi związanych, a także brak uwzględnienia spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych innych niż zespół uwalniania cytokin.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na nieodpłatny dostęp do leczenia pacjentów w ramach programu lekowego perspektywa pacjenta nie została uwzględniona.

Wnioskodawca w scenariuszu „nowym” przyjął, że 100% chorych z populacji docelowej będzie leczonych produktem leczniczym Kymriah, który zastąpi dotychczas stosowany schemat z udziałem blinatumomabu.



Uwagi do zapisów programu lekowego



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących stosowania produktu Kymriah u pacjentów do 25 lat z nawrotową, oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (w tym 2 rekomendacje warunkowe, NICE 2018 i NCPE 2019), 1 rekomendację warunkową pozytywną dot. pacjentów w wieku od 3 do 25 (CADTH 2019). Odnaleziono również decyzję AWMSG 2018 o nie przeprowadzaniu oceny ze względu na prowadzenie oceny przez NICE.


Wśród pozytywnych, warunkowych rekomendacji (NICE 2018, CADTH 2019, NCPE 2019) w uzasadnieniach wskazuje się na ograniczoną liczbę dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa oraz wysoki koszt terapii tisagenlecleucelem. Rekomendacje te zaznaczają, iż pozytywna decyzja uzależniona jest od obniżenia ceny i dalszego zbierania danych z dłuższego okresu obserwacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

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 wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<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>	TAK	W piśmie dot. uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca zaznaczył, iż kryteria przedstawione w zmianach programu lekowego nie stanowią przesłanki do modyfikacji treści analiz.
<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>Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał lek Blincyto (blinatumomab). Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych oraz w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.</p> <p>Lek ten refundowany jest natomiast w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” we wskazaniu obejmującym dorosłych (≥ 18 lat) chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia. W przypadku populacji pediatrycznej lek uzyskał pozytywną rekomendację w ramach RDTL we wskazaniach: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3. roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) i ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0). W przypadku 1. wskazania zlecenie dotyczyło pacjenta z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną pro-B, po nieskutecznym leczeniu indukcyjnym, a więc obejmowało populację niezgodną z obecnie wnioskowaną. W drugim przypadku zlecenie dotyczyło pacjenta ze wznową mieszaną (mózgowo-szpikową).</p> <p>Należy podkreślić, iż refundowane wskazania dla leku Blincyto nie obejmują całej populacji wnioskowanej dla produktu Kymriah (m.in. dorosłych pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia). W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia innych technologii,</p>	NIE	Według analityków Agencji wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich możliwych komparatorów.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>stanowiących obecnie standard terapii w grupach pacjentów, u których nie można zastosować produktu Blincyto, w tym m.in. chemioterapię, jako komparatory.</p> <p>Jednocześnie zasadnym wydaje się przedstawienie dodatkowo porównania z produktem Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w populacji osób od 18 r.ż., ze względu na fakt, iż produkt ten zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22i podlegał ocenie Agencji, uzyskując pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w 2019 r. (Rekomendacja nr 67/2019 z dnia 6 sierpnia 2019 r.) w ramach programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.</p>		
<p>3. AKL zawiera opis problemu zdrowotnego, który w niepełny sposób uwzględnia przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> </p>	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, jednak stanowisko analityków Agencji nie uległo zmianie w tym zakresie
<p>4. AKL nie zawiera opisu wszystkich technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono zestawienia wszystkich technologii opcjonalnych, które można by było zastosować u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu z wyszczególnieniem opcji refundowanych. Obrany przez wnioskodawcę komparator, tj. lek Blincyto (blinatumomab) nie jest refundowany dla grupy pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia, którą obejmuje rozpatrywany wniosek.</p> <p>Należy również podkreślić, iż zgodnie z Wytycznymi oraz dobrą praktyką HTA należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet.</p> <p>W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy §4 ust. 1 pkt 3-5 oraz §4 ust. 2-3 Rozporządzenia, §5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz §6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Według analityków Agencji wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich możliwych komparatorów.
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatora nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W strategii wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora Blincyto (blinatumomab) zastosowano zawężenie wyszukiwania do populacji pediatrycznej i młodzieży przez co istnieje ryzyko pominięcia badań odnoszących się do pacjentów w wieku od 18 do 25 lat, których również dotyczy wnioskowane wskazanie.</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, jednak stanowisko analityków Agencji nie uległo zmianie w tym zakresie
<p>6. Pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 Rozporządzenia (§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 o najniższym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów.</p>	NIE	Nie uzupełniono. Wnioskodawca odnosi się do sytuacji zrównania CUR.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 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>Powyzsza uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet.</p> <p>W analizie podstawowej analizy ekonomicznej chorzy, którzy przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej. Parametr ten cechuje się znaczną niepewnością z uwagi na brak danych dotyczących długofalowych efektów terapii z zastosowaniem produktu Kymriah. [redacted]</p> <p>[redacted] Tym samym zasadnym jest przeprowadzenie dla powyższego parametru również deterministycznej analizy wrażliwości. Jednocześnie, ze względu na ograniczenia związane z ekstrapolacją wyników badań na dożywny horyzont czasowy, zasadnym jest przetestowanie w ramach deterministycznej analizy wrażliwości krótszego horyzontu czasowego analizy.</p> <p>Należy również wskazać, iż część parametrów analizy wrażliwości została obrana arbitralnie, w związku z powyższym zasadne jest przedstawienie danych literaturowych, które stanowiłyby poparcie dla przyjętych zakresów zmienności.</p>	?/TAK	Częściowo wyjaśniono.
<p>8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania 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 8. na stronie 15. AWB liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>9. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6 ust. pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie przedstawiono informacji dotyczącej kwalifikacji do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu, a co za tym idzie niespełniony jest również warunek §6 ust. 5 i 6 Rozporządzenia.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>10. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizach wykorzystano dane z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, niemożliwa jest weryfikacji tych informacji dot. m.in. manuskryptów badań pierwotnych uzyskanych od wnioskodawcy, przeglądów systematycznych: [redacted]</p> <p>[redacted] oraz danych niepublikowanych z publikacji Cost-Effectiveness Analyses of CTL019 for the Treatment of Paediatric Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia; Version 03/13/2020.</p>	TAK	Uwzględniono
<p>11. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w [redacted]</p>		

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami.

Analiza kliniczna

- w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej.

Analiza ekonomiczna:



Analiza wpływu na budżet:

- zidentyfikowano niepewności dotyczące oszacowania populacji docelowej uwzględnione w wariancie podstawowym analizy;
- 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.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Jeha 2006	Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Qayed, M. (2018). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 378(5), 439-448. [badanie ELIANA (B2202)]
Dietz 2017	Dietz AC, Grupp SA, Laetsch TW, et al., Patient-reported quality of life (QOL) following CTL019 in pediatric and young adult patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) b-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) <i>J Clin Oncol.</i> 2017; 35(15)
Grupp 2018	Grupp SA, Maude SL, Rives S et al., Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia, 2018, ASH Annual Meeting, poster 895.
Fuster 2020	Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, et al., Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology, Oncology (SEHOP). Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). <i>Br J Haematol.</i> 2020 Sep;190(5):764-771. doi: 10.1111/bjh.16647. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32314348.
Maude 2016	Maude SL, Pulsipher MA, Boyer MW, Grupp SA, et al., Efficacy and safety of CTL019 in the first US phase II multicenter trial in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of an interim analysis <i>Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206.</i> 2016; 128 [ENSIGN (B2205J)]
Maude 2016a	Maude SL, Teachey DT, Rheingold SR, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Barker CS, Callahan C, Frey NV, Nazimuddin F, Lacey SF, Zheng Z, Levine B, Melenhorst JJ, Motley L, Porter DL, June CH, Grupp SA Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL <i>J Clin Oncol.</i> 2016; 34 [Pedi CART19 (B2101J)]
Levine 2016	Levine BL, Maude S, Zheng Z, Shaw P, et al., Durable remissions with control of cytokine release syndrome (CRS) using T cells expressing CD19 targeted chimeric antigen receptor (CAR) CTL019 to treat relapsed/refractory (R/R) acute lymphoid leukemia (ALL) <i>Cytotherapy.</i> 2016; 18(6): S14 - S15. [Pedi CART19 (B2101J)]
Maude 2016c	Maude S, Teachey D, Rheingold S, Shaw P, Aplenc R, et al., Durable remissions after monotherapy with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory all <i>Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark.</i> 2016; 101: 183 – 184. [Pedi CART19 (B2101J)]
Laetsch 2020	Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A., et al., Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019. 20(12):1710-1718.
Von Stackelberg 2016	Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., et al., Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2016) 34:36 (4381-4389). (MT 103-205)
Gore 2018	Gore L., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., O'Brien M.M., Bader P., Bhojwani D., Schlegel P.-G., Tuglus C.A., von Stackelberg A. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia <i>Blood Cancer Journal</i> (2018) 8:9.(MT 103-205)
Locatelli 2018	Locatelli F., Zugmaier G., Bader P., et al. High molecular remission rate in pediatric patients (pts) with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) treated with blinatumomab: RIALTO an open-label, multicenter, expanded access study, ASH Annual Meeting 2018, 612. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Studies: Abstract 1375</i>
Locatelli 2019	Locatelli F, Zugmaier G, Peter Bader P, et al., Blinatumomab in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor and Molecularly Resistant Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R ALL): Updated Analysis of 110 Patients Treated in an Expanded Access Study (RIALTO), <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 1294.
Locatelli 2020	Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N et al, Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study, <i>Blood Cancer Journal</i> (2020) 10:77.
Hijiya 2009	Hijiya, N., Gaynon, P., Barry, E., Silverman, L., Thomson, B., Chu, R., Shen, V. (2009). A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Leukemia</i> , 23(12), 2259.
Hijiya 2011	Hijiya, N., Thomson, B., Isakoff, M. S., Silverman, L. B., Steinherz, P. G., Borowitz, M. J., Thottassery, J. V. (2011). Phase II trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> , blood-2011.

Locatelli 2009	Locatelli, F., Testi, A. M., Bernardo, M. E., Rizzari, C., Bertaina, A., Merli, P., Zecca, M. (2009). Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. <i>British journal of haematology</i> , 147(3), 371-378.
Miano 2012	Miano, M., Pistorio, A., Putti, M. C., Dufour, C., Messina, C., Barisone, E., Rossi, G. D. (2012). Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. <i>Leukemia & lymphoma</i> , 53(9), 1693-1698.
O'Connor 2013	O'Connor, D., Sibson, K., Caswell, M., Connor, P., Cummins, M., Mitchell, C., Kearns, P. R. (2011). Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. <i>British journal of haematology</i> , 154(4), 482-485.
Bader 2019	Bader P, Sørensen J, Rettinger E et al., Real life experience in the treatment of pediatric, adolescent and young adult ALL patients using commercially available CAR-T-cells, 1st European CART T Cell Meeting, 14th-16th February 2019, Paris, France.
Bader 2020	Bader, P., Soerensen, J., Rettinger, E., Willasch, A., Kalensee, F., Ansari, M., Wolschke, C., et al., Single Center Real Life Experiences in the Treatment of Pediatric, Adolescent and Young Adult ALL Patients Using Commercially Available CAR-T-Cells in Germany – Susceptibility to Bridging Chemotherapy Predicts Response. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2020. 26(3):S262.
Bhojwani 2018	Bhojwani D, Spoto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, O'Brien MM, McNeer JL, et al, Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 2019 Apr;33(4):884-892. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z. Epub 2018 Sep 28. Erratum in: <i>Leukemia</i> . 2019 Mar 7;..
Dourthe 2019	Dourthe ME, Cabannes-Hamy A, Yakouben K et al., Efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and young adults: Experience of Robert Debré and Saint-Louis Hospitals (APHP, Paris, France), SFH, 2019.
Dourthe 2019b	Dourthe, M. E., Rabian, F., Yakouben, K., Cabannes, A., Chevillon, F., Chaillou, D., Dhedin, N., et al., Safety and efficacy of tisagenlecleucel (CTL019) in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents and young adults: The French experience. <i>Blood</i> . 2019. 134.
Grupp 2019a	Grupp, S., Hu, Z. H., Zhang, Y., Keating, A., Pulsipher, et al., Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Real world experience from the center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) and cellular therapy (CT) registry. <i>Blood</i> . 2019. 134.
Pasquini 2019	Pasquini, M., Hu, Z. H., Zhang, Y., Grupp, S., et al., Real World Experience of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells Targeting CD19 in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Using the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2019. 19 (S267).
Leahy 2019	Leahy, A. B., Stanley, K. J., Myers, R. M., DiNofia, A. M., Wray, L., Rheingold, S. R., Callahan, C., Baniewicz, D., Barry, A. E., Patino, M. M., Hunger, S. P., Grupp, S., Barrett, D. M. and Maude, S. L. Cytogenetic characteristics and outcomes of patients receiving CTL019 car T cell therapy. <i>Blood</i> . 2019. 134.
Kantarjian 2018	Kantarjian H.M. et al., Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> 2018; 124 :2151-2160
O'Brien 2019	O'Brien, Maureen & Ji, Lingyun & Shah, Nirali & Rheingold, Susan & Bhojwani, Deepa & Yi, Joanna & Yuan, Constance & Harris, Andrew & Brown, Patrick & Borowitz, Michael & Bessmertny-Militano, Olga & Devidas, Meenakshi & Raetz, Elizabeth & Gore, Lia & Loh, Mignon. (2019). A Phase 2 Trial of Inotuzumab Ozogamicin (InO) in Children and Young Adults with Relapsed or Refractory (R/R) CD22+ B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): Results from Children's Oncology Group Protocol AALL1621. <i>Blood</i> . 134. 741-741. 10.1182/blood-2019-128977.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2016	Hoelzer D. et al., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 27(Supplement5): v69–v82,2016, doi:10.1093/annonc/mdw025
NCCN 2.2020	National Comprehensive Cancer Network, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, 23.10.2020
NCCN 2.2021	National Comprehensive Cancer Network, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, 22.10.2020
SITC 2020	Boyiadzis MM, et al., The Society for Immunotherapy of Cancer clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia, <i>J. Immunother Cancer</i> 2020, doi:10.1136/jitc-2020-000810
PTOK 2020	Czyż A. et al., 2.4. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczny, <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne</i> , aktualizacja 25.05.2020
CADH 2019	CADTH OPTIMAL USE REPORT, Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-cell Lymphoma: Recommendations, Volume 8, no. 3g
GBA 2019	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie), https://www.g-ba.de/beschlusse/4457/
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 12 décembre 2018, Tisagenlecleucel,

NCPE 2019	Cost-effectiveness of tisagenlecleucel (Kymriah®) for the treatment of paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant, or in second or later relapse, 08.2019
NICE 2018	Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years, 21 December 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ta554
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-fullsubmission-smc2129/
ZIN 2018	Agendapunt 4, Tisagenlecleucel-T (Kymriah®) (B-cel ALL), Eerste bespreking, FT-rapport
Pozostałe publikacje	
ChPL Kymriah	ChPL Kymriah http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=41018
PTOK 2005	Czyż A. et al., 2.4. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczn, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
OT.422.118.2019	Kymriah, tisagenlecleucel, dyspersja do infuzji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po трансплантации lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków, 2020
- Zał. 2. [REDACTED] Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po трансплантации lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków, 2020
- Zał. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna dla produktu Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po трансплантации lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, Instytut Arcana, Kraków, [REDACTED]
- Zał. 4. [REDACTED], Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po трансплантации lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, [REDACTED]
- Zał. 5. [REDACTED], Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po трансплантации lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, Instytut Arcana, Kraków, [REDACTED]
- Zał. 6. [REDACTED], Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 30 grudnia 2020 r.