



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji, $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, 1, worek, EAN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 35/1 mln dzieci. Na dzień 1 stycznia 2021 r. ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna refundowane są w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”: dazatynib, ponatynib, blinatumomab (BLIN) i inotuzumab ozogamycyny. Ponadto, refundowane są leki w ramach katalogu chemioterapii oraz 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.

Według danych NFZ, w okresie od 2017 r. do połowy 2020 r. łącznie z obecnie obowiązującego w tym wskazaniu 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt Kymriah (tisagenlecleucel) z wybranym komparatorem, tj. blinatumomabem we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Odnaleziono jedynie 1 publikację pełnotekstową ELIANA - B2202 (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) oraz 2 doniesienia:

- 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).

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 tisgenlecleucelu (ELIANA, ENSIGN + Pedi CART19) oraz blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO).

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

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

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

Brak jest badań długoterminowych, dotyczących efektywności leku Kymriah. Dane z badania ELIANA, 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.

Problem ekonomiczny

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.

Ponadto, 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.

Sam koszt brutto programu lekowego preparatu Kymriah wynosi [redacted] PLN. 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.

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

Główne argumenty decyzji

Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne w długiej perspektywie czasowej, gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA, które jest nadal prowadzone (jedyne, którego wyniki zostały opublikowane).

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.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4331.40.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego:

»Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)«. 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. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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