

Warszawa, dnia 10 lutego 2021 roku

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak OT.4331.53.2020.TI.2 z dnia 21.01.2021 r.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo nr OT.4331.53.2020.TI.2 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

Yescarta, Axicabtagene ciloleucel, dyspersja do infuzji, 0,4 –2 x 10⁸ komórek, 68, ml, kod EAN: 05909991438487

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. *w ramach wszystkich analiz:*

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). Wyjaśnienie: Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań dla komparatora –SoC. Analizy oparto o przegląd przeprowadzony na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego przez NICE w 2018 r. W opinii Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie w tym przypadku co najmniej aktualizacji wyszukiwania. 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. Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję w ramach prac nad zleceniem Ministra Zdrowia dotyczącym oceny zasadności refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej terapii produktem Kymriah we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B, u chorych na DLBCL w ramach co najmniej III linii leczenia stosuje się obecnie: leczenie objawowe, transplantację allogenicznych komórek krwiotwórczych lub chemioterapię ratunkową opartą o leki niestosowane wcześniej np.: piksantron

lub terapie wielolekowe. Z uwagi na fakt, że piksantron stanowi jedną z opcji chemioterapii ratunkowej refundowanej w co najmniej III linii leczenia DLBCL zdaniem Agencji powinien on stanowić komparator dla wnioskowanej terapii. Zgodnie z danymi NFZ w2019 roku w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe” piksantron otrzymało 67 pacjentów. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia.

Odp. Terapia standardowa: W ramach analizy klinicznej identyfikacji badań dla terapii standardowej (SoC) dokonano w oparciu o przeszukanie systematyczne opisane w materiałach opublikowanych przez brytyjską agencję HTA (NICE¹) w związku z procesem wydawania rekomendacji finansowej dla AXI-CEL z 2018 roku. Wynikiem przeprowadzonego przeglądu był wniosek NICE, że najlepszym możliwym podejściem będzie porównanie z historyczną grupą kontrolną dostępną w ramach badania SCHOLAR-1, które stanowi retrospektywną analizę indywidualnych danych 636 pacjentów biorących udział w 2 badaniach obserwacyjnych (MDACC i IA/MC) i w 2 badaniach klinicznych z randomizacją (LY.12 i CORAL).

W odpowiedzi na przedmiotową uwagę Agencji **przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dla SoC:**

- szczegółowy proces aktualizacji opisano w Aneksie A.3 analizy klinicznej,
- przeprowadzono selekcję 634 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 7 pozycji bibliograficznych. Spośród nich 5 badań wykluczono z powodu niezgodnej populacji (włączania pacjentów w wyłącznie 2. linii terapii) a 2 badania z powodu niezgodnej interwencji (ocena schematów chemio-immunoterapii nier refundowanych w Polsce, np. zawierających lenalidomid i bortezomib);
- 2 badania obejmujące 266 pacjentów stanowiły natomiast przedłużenie ujętego w próbie SCHOLAR-1 badania CORAL, zatem ich włączenie wiązałoby się z potencjalnym ryzykiem dublowania wyników dla części pacjentów. Ponadto, populacja w badaniach CORAL ext 1, 2 obejmuje wyłącznie chorych z DLBCL, przez co jest węższa od populacji docelowej analiz (która oprócz DLBCL obejmuje także TFL, PMBCL, HGBCL) oraz od populacji badania dla SoC włączonego do analizy klinicznej SCHOLAR-1 (obejmującego DLBCL, TFL, PMBCL). Wyniki przedłużeń badań CORAL i badania SCHOLAR-1 wskazują na zbliżony wpływ SoC na przeżycie całkowite pacjentów (Tabela 1).

W związku z powyższym, w oparciu o aktualny przegląd baz informacji medycznej, badanie SCHOLAR-1 opracowane na potrzeby NICE, oparte na indywidualnych danych 636 pacjentów pozostaje najlepszym dostępnym źródłem informacji o skuteczności SoC i stanowi podstawę porównania AXI-CEL z SoC.

¹ NICE. (2018) Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Committee papers. Single technology document. Dostęp (10.02.2021): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-document-committee-papers-pdf-6661404973>

Tabela 1.
Przeżycie całkowite (OS) dla SoC w badaniach porównania SCHOLAR-1 i CORALext²

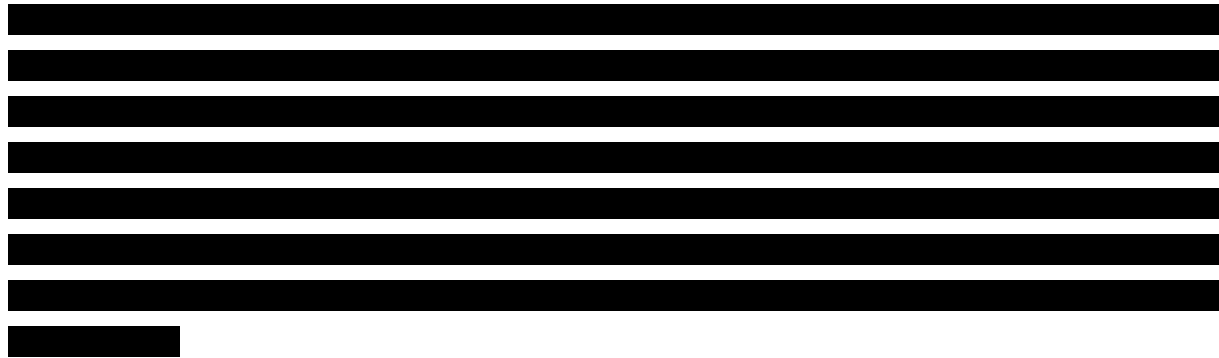
| Punkt końcowy | SCHOLAR-1 | CORAL1 ext i CORAL2 ext |
|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Mediana okresu obserwacji | bd | 32,8 mies. i 30,1 mies |
| Liczba pacjentów w grupie | 603 | 73 i 193 (266) |
| Mediana OS w mies. [95% CI] | 6,3 mies. [5,9; 7,0] | Wynik dla obu badań: 5,8 mies. [4,7; 7,2] CORAL1 ext: 10 mies. [bd] CORAL2 ext: 4,4 mies. [bd] |

Piksantron: Przeprowadzona w ramach APD Yescarta³ analiza wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego statusu refundacyjnego terapii stosowanych w leczeniu chłoniaków z dużych komórek B, a także analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazały, że piksantron (PIX) nie stanowi odpowiedniego komparatora dla AXI-CEL. Podobne wnioskowanie przeprowadziła w 2018 roku brytyjska NICE, odrzucając piksantron jako komparator z powodu jego rzadkiego stosowania w analizowanej populacji pacjentów.

Europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO) zalecają PIX jedynie dla wybranych grup pacjentów, tj. chorych z oporną/nawrotową postacią, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowej i przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Aktualnie w Polsce w ramach programu B.93 piksantronem leczeni są pacjenci z potwierdzonym histologicznie agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym z limfocytów B ze stanem sprawności 0–2 wg WHO, u których występuje udokumentowane niepowodzenie II lub III linii chemioterapii oraz LVEF \geq 45% (ocena metodą ECHO), a także niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego. Leczenie PIX ograniczone jest zatem wyłącznie do III lub IV linii terapii agresywnych NHL, a kwalifikują się do niego pacjenci ze schorzeniami przypisanymi do szerokich kodów ICD-10 C.83 (Chłoniak nieziarniczny rozlany) i C.85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nie Hodgkina). Mimo to w 2019 roku PIX został zastosowany u bardzo małej liczby pacjentów (68 chorych), nie stanowiąc zatem powszechnej praktyki klinicznej wśród chorych z chłoniakami nieziarnicznymi. Zmniejsza się też liczba leczonych tym lekiem – w I półroczu 2019 roku lek otrzymało 47 osób, w analogicznym okresie dla roku 2020 – tylko 25 pacjentów (Tabela 2). Podkreślenia wymaga też fakt, że w ramach badania randomizowanego PIX301 (badanie rejestracyjne dla leku Pixuvri) wykazano brak istotnych statystycznie różnic między PIX i terapią standardową SoC (złożoną z monochemioterapii) odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 3).

² AOTMiT. Analiza weryfikacyjna Kymriah (2020). Dostęp (9.02.2021):

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf



Niemniej jednak, przychylając się do uwagi AOTMiT, **przeprowadzono analizę dodatkową w ramach której w oparciu o przegląd systematyczny porównano AXI-CEL z PIX w populacji pacjentów z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B** (analiza dodatkowa stanowi załącznik do niniejszego pisma).

Tabela 2.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93

| Lek | Populacja (kod ICD-10) | Liczba leczonych w 2018 (I połowa roku) | Liczba leczonych w 2018 (cały rok) | Liczba leczonych w 2019 (I połowa roku) | Liczba leczonych w 2019 (cały rok) | Liczba leczonych w 2020 (I połowa roku) |
|------------|------------------------|---|------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| Piksantron | C83, C85 | 6 | 44 | 47 | 68 | 25 |

Tabela 3.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC w badaniu PIX301⁴

| Punkt końcowy | PIX | | SoC | | PIX vs SoC | |
|---------------|-----|------------------|-----|------------------|-------------------|-------|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95% CI] | p |
| OS | 70 | 10,2 [6,4; 15,7] | 70 | 7,6 [5,4; 9,3] | 0,79 [0,53; 1,18] | 0,251 |

AXI-CEL (Yescarta), TIS (Kymriah): W toku prac nad niniejszym dokumentem zidentyfikowano dwa doniesienia opublikowane w listopadzie i grudniu 2020 roku (po dacie złożenia wniosku o refundację). Doniesienia konferencyjne obejmują wyniki badań ZUMA-1⁵ i JULIET⁶ dla dłuższych niż przedstawione w AKL okresów obserwacji. Poniżej zestawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów dostępne dla ponad 4-letniego okresu obserwacji w badaniu dla AXI-CEL i dla ponad 3-letniego okresu obserwacji w badaniu dla TIS (Tabela 4).

⁴ Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, Mendoza FH de, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer JW. (2012) Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 13(7):696–706.

⁵ Jacobson 2020, abstract 1187. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucele (Axi-Cel). 62nd ASH Annual Meeting, December 5-6, 2020. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134362.html>

⁶ Jaeger 2020, Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial. *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 48–49. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137045>

Tabela 4.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL względem TIS w oparciu o najnowsze dane z badań ZUMA-1 i JULIET

| Punkt końcowy | AXI-CEL | TIS |
|---|------------------------------------|------------------------|
| | ZUMA-1 | JULIET |
| Mediana okresu obserwacji | 51,1 mies. | 40,3 mies. |
| Liczba pacjentów w grupie | 101 | 115 |
| Mediana OS w mies. [95% CI] | 25,8 mies. [12,8; NE] ^a | 11,1 mies. [6,6; 23,9] |
| Estymowany odsetek pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu | 12. miesiąc | 59 [49; 68] |
| | 24. miesiąc | 51 [40; 60] |
| | 36 miesiąc | 47 [bd] |
| | 48 miesiąc | 44 ⁷ [bd] |

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*); bd – brak danych
 a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,1 mies.

II. w ramach analizy ekonomicznej:

1. *W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości nie testowano:*

- *możliwości osiągnięcia stanu trwałej remisji (wyleczenie) po zastosowaniu terapii SoC i TIS;*
- *uwzględnienia odsetka przeszczepów dla SoC i TIS np. na podstawie badania SCHOLAR-1 i JULIET/Schuster 2017;*
- *alternatywnego (większego) prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów, którzy przeżyli i są w stanie bez progresji choroby po 2 latach od otrzymania terapii.*

Odp.

1. Dotyczy braku testowania możliwości osiągnięcia stanu trwałej remisji (wyleczenie) po zastosowaniu terapii SoC i TIS

Modelowanie OS w ramieniu AXI-CEL

Modelowanie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) dla AXI-CEL w modelu ekonomicznym przeprowadzone zostało z zastosowaniem szerokiego spektrum metod statystycznych. Obok klasycznego podejścia opartego na krzywych parametrycznych do wyników badania ZUMA-1 w zakresie OS dopasowano także model MCM (ang. *Mixture Cure Model*). W ramach modelu MCM równolegle dokonywana jest estymacja za pomocą regresji logistycznej odsetka pacjentów w stanie trwałej remisji (wyleczonych; ang. *cure fraction*), którym przypisywana jest śmiertelność jak dla populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci oraz dopasowanie krzywej parametrycznej opisującej przeżycie całkowite pozostałych pacjentów. Parametry modelu MCM (odsetek pacjentów w stanie trwałej remisji oraz krzywa parametryczna opisująca przeżycie pozostałych pacjentów) dobierane są tak, aby przeżycie całkowite w całej rozważanej populacji pacjentów było w jak najwyższym stopniu zgodne z wynikami raportowanymi w badaniu klinicznym. Co należy podkreślić, zastosowanie modelu MCM, podobnie jak krzywych parametrycznych, ma na celu zbudowanie modelu

⁷ Press Releases: New Four-Year Data Show Long-Term Survival in Patients With Large B-Cell Lymphoma Treated With Yescarta® in ZUMA-1 Trial. Dostęp (9.02.2021) <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/12/new-four-year-data-show-long-term-survival-in-patients-with-large-b-cell-lymphoma-treated-with-yescarta-in-zuma-1-trial>

matematycznego, który w możliwie jak najlepszy sposób opisuje przeżycie całkowite pacjentów w analizowanej populacji (w tym umożliwia jego predykcję poza okres obserwacji w badaniu). W szczególności wyniki modelu MCM i krzywych parametrycznych są zbieżne z wynikami krzywej Kaplana-Meiera dla OS z badania ZUMA-1. Obserwowane różnice między modelami dotyczą okresu późniejszego (po ostatnim punkcie odcięcia danych w badaniu).

Po zastosowaniu do danych raportowanych w zakresie OS w badaniu ZUMA-1 w 2-letnim okresie obserwacji model MCM okazał się lepiej dopasowany niż krzywe parametryczne. W związku z tym został on uwzględniony w analizie podstawowej modelu ekonomicznego dla Yescarta złożonego w ramach oceny NICE⁸. W analizie ekonomicznej przedłożonej do oceny AOTMiT model ten zaktualizowano o dane z 3-letniego okresu obserwacji. Dopasowanie modelu MCM, jak również standardowych krzywych parametrycznych (w tym najlepiej dopasowanej krzywej Gompertza) uzyskane w przypadku tych danych uległo odpowiedniej zmianie i w konsekwencji obydwa podejścia – oparte na modelu MCM i krzywej Gompertza dopasowanej do danych OS z badania ZUMA-1 - prowadzą do bardzo podobnych wyników.

Biorąc pod uwagę zbieżność wyników uzyskanych opisanymi powyżej modelami dla OS w ramieniu AXI-CEL, przyjętą metodykę należy uznać za wiarygodną. W celu zilustrowania wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników w rozważanym zakresie w odpowiedzi na uwagę Agencji, analizę wrażliwości uzupełniono o skrajny wariant modelowania OS dla AXI-CEL opracowany zgodnie z metodyką zaproponowaną przez grupę ekspertów ERG (ang. *Evidence Review Group*) oceniających analizy przedłożone dla AXI-CEL do NICE. W wariacie tym OS w ramieniu AXI-CEL modelowano za pomocą drugiej najlepiej dopasowanej do danych z badania ZUMA-1 krzywej parametrycznej, tj. krzywej lognormalnej. Krzywa ta, podobnie jak inne rozważane krzywe parametryczne, związana jest ze znacznie szybszym spadkiem OS w kolejnych latach analizy. W świetle kształtu krzywej Kaplana-Meiera z badania ZUMA-1 wydaje się, że podejście takie zaniża długoterminowe przeżycie chorych leczonych AXI-CEL. Uwzględnienie tej krzywej dla OS skutkuje przecięciem się krzywych OS i PFS przyjętych dla AXI-CEL po 48 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Zgodnie z metodyką zaproponowaną przez grupę ekspertów ERG przeżycie pacjentów w kolejnych miesiącach modelowania określono zgodnie ze śmiertelnością naturalną i przy zachowaniu braku progresji choroby. W opinii wnioskodawcy, podobnie jak komitetu NICE oceniającego produkt Yescarta wyrażonej w dokumentacji procesu oceny AXI-CEL⁸, taki wariant analizy wydaje się być mocno konserwatywny i tym samym zaniżać rzeczywisty efekt terapii AXI-CEL. Pomimo tego uzyskane dla opisanego wariantu wyniki analizy ekonomicznej zmieniają się o █████, co świadczy, że niepewność związana z opisanymi aspektami analizy jest stosunkowo niewielka.

Modelowanie OS w ramieniu SoC

Modelowanie OS w ramieniu SoC opracowano na bazie wyników z badania SCHOLAR-1. Populacja pacjentów uwzględniona w tym badaniu odbiegała od definicji populacji docelowej proponowanego

⁸ NICE. (2018) Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. Committee papers. Single technology appraisal. Dostęp (10.02.2021): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6661404974>

programu lekowego dla AXI-CEL (w tym do badania włączono pacjentów z ECOG w zakresie 2-4, a także z pierwotną opornością choroby). W związku z tym w analizie podstawowej modelu ekonomicznym dostosowanego do warunków polskich, zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, uwzględniono ważone (metodą *Propensity score matching*) wyniki badania SCHOLAR-1 dla pacjentów z ECOG w zakresie 0-1, bez pierwotnie odpornej choroby jako najbardziej odpowiadające populacji docelowej. Ważenie wyników umożliwia korektę różnic w charakterystykach pacjentów w badaniach ZUMA-1 i SCHOLAR-1 w celu uzyskania lepszej jakości porównania ich wyników.

W dostarczonym modelu ekonomicznym dostępny jest model MCM do modelowania OS w ramieniu SoC jednak opracowany wyłącznie na podstawie nieważonych danych dla wszystkich pacjentów z badania SCHOLAR-1 z wykluczeniem ECOG 2-4 (jednak z uwzględnieniem niepewnych wyników ECOG i chorych z pierwotną opornością choroby), zaś model oparty na krzywych parametrycznych dopasowano także do zestawu danych z badania SCHOLAR-1 wybranego w analizie dla Polski (ważone dane dla pacjentów z ECOG 0-1, bez pierwotnie odpornej choroby). Z uwagi na brak danych pacjenckich z badania SCHOLAR-1 nie było możliwe dopasowanie modelu MCM do tego zestawu danych w ramach dostosowania analizy. W konsekwencji w analizie podstawowej w ramieniu SoC wykorzystany został standardowy model oparty na krzywych parametrycznych dla OS dopasowany do rozważanego zestawu danych. Biorąc pod uwagę długość okresu obserwacji i dojrzałość danych z badania SCHOLAR-1, należy się spodziewać, że oszacowania uzyskane przy użyciu modelu MCM powinny być zbieżne z tymi uzyskanymi na bazie krzywych parametrycznych. Tym bardziej, że śmiertelność oszacowana dla ramienia SoC na podstawie uwzględnionej w analizie podstawowej najlepiej dopasowanej krzywej Gompertza od 69. miesiąca jest niższa niż dla populacji ogólnej. Tym samym w analizie od 69. miesiąca pacjentom w ramieniu SoC naliczana jest śmiertelność jak dla populacji ogólnej (jak dla pacjentów w stanie trwałej remisji w modelu MCM).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla OS w ramieniu SoC rozważono wariant, w którym oszacowane wyniki zdrowotne dla terapii SoC wynoszą [REDAKTOWANE] i są wyższe od wyników uzyskanych przy zastosowaniu dostępnego w pliku obliczeniowym modelu MCM dla nieważonych danych z badania SCHOLAR-1 z wykluczeniem ECOG 2-4 (dla najlepiej dopasowanej krzywej lognormalnej), wynoszących [REDAKTOWANE]. Uwzględniony w analizie wrażliwości zakres zmienności efektów zdrowotnych dla SoC jest zatem szerszy, niż wynikałoby to z uwzględnienia modelu MCM.

Modelowanie OS w ramieniu TIS

W świetle dostępności wyników porównania pośredniego AXI-CEL vs TIS dla ocenianej populacji pacjentów w zakresie OS w celu modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu TIS wykorzystano odmienne podejście do zastosowanego dla ramion AXI-CEL i SoC. Umożliwia ono porównanie przewidywanego przeżycia pacjentów z uwzględnieniem różnic w populacjach pacjentów w badaniach ZUMA-1 i JULIET oraz odpowiednią korektą danych uzyskanych w zakresie OS w badaniach.

Efektywność terapii TIS w zakresie OS określono na podstawie krzywej OS dla AXI-CEL skorygowanej za pomocą współczynnika hazardu względnego (HR) wyznaczonego w ramach

porównania pośredniego bazującego na wynikach badań ZUMA-1 i JULIET opracowanego metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) w celu zniesienia różnic w charakterystykach pacjentów obydwu badań. Predykcja przeżycia całkowitego na podstawie krzywej OS dla AXI-CEL uwzględnionej w modelu jest wysoce zgodna z wynikami badania ZUMA-1 raportowanym dla 36, a także 48-miesięcznego okresu obserwacji (█████ uzyskane w wyniku modelowania vs 44% odnotowane w badaniu⁷). Wykorzystany współczynnik HR dla porównania AXI-CEL i TIS w zakresie OS wyznaczono na podstawie danych z 36-miesięcznego okresu obserwacji. Biorąc pod uwagę zbieżność OS przyjętego dla AXI-CEL w okresie do 36. miesiąca obserwacji w modelu i w badaniu ZUMA-1 oraz zastosowanie HR wyznaczonego na podstawie danych dla tego samego okresu, należy uznać, że modelowane OS dla TIS w tym okresie jest odpowiednie. W kolejnych miesiącach w modelu przyjęto jednakową śmiertelność w ramieniu TIS i AXI-CEL, co w świetle lepszych wyników w zakresie PFS i OS dla AXI-CEL niż TIS raportowanych do 36. miesiąca obserwacji wydaje się założeniem konserwatywnym.

Modelowanie pozostałych efektów klinicznych

W przypadku użyteczności stanów zdrowia w analizie uwzględniono uzyskiwanie stanu trwałej remisji poprzez przypisanie użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej w przypadku utrzymania stanu wolnego od progresji przez 2 lata od rozpoczęcia modelowania. Założenie to dotyczy wszystkich ramion analizy, a więc również SoC i TIS.

Stan trwałej remisji nie był uwzględniony w analizie w innych aspektach, w szczególności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w związku z powyższym brak uwzględnienia możliwości osiągnięcia stanu trwałej remisji (wyleczenia) w ramionach SoC i TIS nie ma wpływu na uzyskane wyniki i ich wiarygodność.

W odpowiedzi na przedmiotową uwagę Agencji opis analizy ekonomicznej uzupełniono o opis modelu MCM zastosowanego do modelowania przeżycia całkowitego u chorych w ramieniu AXI-CEL.

2. Dotyczy braku uwzględnienia odsetka przeszczepów dla SoC i TIS np. na podstawie badania SCHOLAR-1 i JULIET/ Schuster 2017

Należy podkreślić, że zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego uwzględnienie przeszczepień w każdym z ramion analizy ma wpływ wyłącznie na koszty leczenia pacjentów w tych ramionach. Brak uwzględnienia odsetka pacjentów poddanych przeszczepieniom w ramieniu SoC i TIS w przedłożonej wersji analizy ekonomicznej było zatem założeniem konserwatywnym – wpływ przeprowadzonych w badaniach SCHOLAR-1 i JULIET przeszczepień na modelowane dla SoC i TIS efekty zdrowotne jest uwzględniany bez względu na założenia kosztowe. Niemniej **w odpowiedzi na przedmiotową uwagę analityków Agencji obliczenia analizy ekonomicznej zostały zmienione i uzupełnione o te odsetki i koszty przeszczepień w ramionach TIS i SoC.**

3. Dotyczy braku alternatywnego (większego) prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów, którzy przeżyli i są w stanie bez progresji choroby po 2 latach od otrzymania terapii

Należy podkreślić, że parametry modelu MCM (odsetek pacjentów w stanie trwałej remisji oraz krzywa parametryczna opisująca przeżycie pozostałych pacjentów) dobierane są tak, aby przeżycie całkowite w całej rozważanej populacji pacjentów było zgodne z wynikami raportowanymi w badaniu klinicznym. Jednym z przyjmowanych przy tym założeń jest to, że śmiertelność pacjentów w stanie trwałej remisji odpowiada śmiertelności w populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci. Tym samym przyjęcie wyższej śmiertelności dla tych pacjentów będzie prowadziło do wyższej śmiertelności w całej rozważanej populacji pacjentów niż raportowana w badaniu ZUMA-1 (i gorszego dopasowania modelowanej krzywej OS do danych z badania). Podejście to wydaje się niewłaściwe.

Niemniej w odpowiedzi na przedmiotową uwagę analityków Agencji analizę wrażliwości uzupełniono o dodatkowy scenariusz, w którym testowano wpływ wyższej śmiertelności u pacjentów w stanie trwałej remisji na wyniki analizy (zgodnie z założeniem w analizie przedłożonej NICE).

III. w ramach wskazania źródeł danych

1. *Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Populację docelową analizy wpływu na budżet w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o założenie dotyczące liczby pacjentów, którzy mogą zostać poddani terapii w certyfikowanym ośrodku: „Z uwagi na to, że AXI-CEL jest stosowany w ramach wysokospecjalistycznej procedury, do wykonania której wymagany jest odpowiednio przeszkolony personel i właściwe warunki, liczba pacjentów mogących zostać poddanych terapii CAR-T jest ściśle uzależniona od liczby certyfikowanych ośrodków wykonujących tego typu procedury. Zgodnie z opinią ekspertów, w analizie przyjęto, że jeden ośrodek może leczyć jednego chorego na miesiąc.” Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe.

Odp. Ze względu na poziom zaawansowania metody leczenia technologiami CAR-T mogą być one przeprowadzane tylko w certyfikowanych ośrodkach medycznych. Przyjęte w analizie BIA założenie, że w certyfikowanym ośrodku prowadzącym terapię AXI-CEL leczony może być co najwyżej jeden pacjent na miesiąc jest założeniem arbitralnym, przyjętym na bazie doświadczeń zgromadzonych w trakcie działania programu wczesnego dostępu (*Early Access Program*, EAP) do leczenia z zastosowaniem produktu Yescarta. Program został zrealizowany przez Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. w okresie od listopada 2019 roku do końca marca 2020 roku i dotyczył 6 pacjentów. W toku prac i konsultacji z klinicystami w ośrodkach w Poznaniu (Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego) i Gliwicach (Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii), które obecnie posiadają konieczny certyfikat, wypracowano model organizacyjny, zgodnie z którym optymalne jest leczenie AXI-CEL jednego pacjenta na miesiąc.

W odpowiedzi na przedmiotową uwagę Agencji opis analizy wpływu na budżet został zmodyfikowany w zakresie opisu rozpowszechnienia produktu Yescarta w populacji docelowej w przypadku wprowadzenia refundacji w rozważanej populacji docelowej.

Dodatkowo zawarto prośbę o aktualizację analizy ekonomicznej względem nowego progu opłacalności (155 514 PLN/QALY), wyszukiwania dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej i pozostałych analiz oraz uwzględnienie najbardziej aktualnych danych kosztowych do przeprowadzenia oszacowań.

Odp. Analizy zostały odpowiednio zaktualizowane zgodnie z przekazaną prośbą.

Dodatkowo poproszę o wyjaśnienie następujących kwestii:

- *Na podstawie jakich dowodów naukowych w modelu ekonomicznym wykluczono możliwość osiągnięcia stanu trwałej remisji (wyleczenie) po zastosowaniu terapii SoC i TIS.*

Odp. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym powyżej.

- *W badaniu ZUMA-1 u pacjentów z początkową odpowiedzią na leczenie AXI-CEL, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 3 miesiące po podaniu AXI-CEL możliwe było ponowne poddanie terapii kondycjonującej i AXI-CEL. Zgodnie z publikacją Neelapu2017 było 9 takich pacjentów. Czy uwzględniono tych pacjentów w analizie skuteczności i zaimplementowano do analizy ekonomicznej? Jeśli tak to czy uwzględniono podwójny koszt terapii AXI-CEL?*

Odp. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego leczenie z zastosowaniem AXI-CEL będzie można zastosować u każdego pacjenta wyłącznie raz. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości ponownego podania produktu Yescarta.

Zgodnie z protokołem badania ZUMA-1 u pacjentów, u których po 3 miesiącach od pierwszego podania AXI-CEL uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie i u których w późniejszym okresie stwierdzono progresję choroby, możliwe było ponowne zastosowanie leku. Biorąc pod uwagę kryteria umożliwiające ponowne podanie AXI-CEL w badaniu, postępowanie to nie ma wpływu na wyniki uzyskane w zakresie przeżycia wolnego od progresji, a może mieć jedynie na wyniki w zakresie przeżycia całkowitego (wyniki badania w tym zakresie nie były cenzorowane w przypadku ponownego podania AXI-CEL), co w konsekwencji mogłoby mieć potencjalnie wpływ na wyniki zdrowotne oszacowane w analizie ekonomicznej.

Jednocześnie wyniki badania ZUMA-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wskazują, że procedurę ponownego podania leku zastosowano u 10 ze 108 pacjentów leczonych AXI-CEL i u 6 z nich uzyskano odpowiedź na leczenie⁹. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w toku oceny preparatu Yescarta przez NICE podano, że spośród 9 z tych pacjentów 6 zmarło w ciągu 12 miesięcy od podania leku, a 2 uzyskało długotrwałą korzyść, potencjalnie mającą wpływ na poprawę wyników w zakresie przeżycia całkowitego raportowanych w badaniu¹⁰.

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów, u których zastosowano ponowne podanie AXI-CEL w badaniu i którzy w związku z tym uzyskali długotrwałą odpowiedź na leczenie, należy uznać, że

⁹ EMA. (2018) Assessment report. Yescarta. Dostęp (10.02.2021): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf

¹⁰ NICE. (2018) Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. Committee papers. Single technology appraisal. Dostęp (10.02.2021): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6661404974>

potencjalne zawyżenie efektywności AXI-CEL w zakresie przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej jest niewielkie i ma znikomy wpływ na jej wyniki. W celu oceny wpływu tego założenia na wyniki analizy w odpowiedzi na przedmiotową uwagę analityków Agencji w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy, skrajny scenariusz, zakładający zgon wszystkich pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na ponowne podanie AXI-CEL po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki leku. Zgodnie z oczekiwaniami wyniki uzyskane dla tego scenariusza wskazują, że założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy.

Opis analizy ekonomicznej został zmodyfikowany i uzupełniony w rozważanym zakresie.

- Czy w badaniach obserwacyjnych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, dozwolone było powtórne podanie leku Yescarta, jeśli tak, to dla jakiego odsetka pacjentów?

Odp. W ramach badań obserwacyjnych nie odnaleziono informacji o dopuszczeniu powtórnego podania leku Yescarta. W 3 spośród 25 prac odnaleziono natomiast dane odnośnie do odsetka pacjentów uprzednio leczonych CAR-T (nie podano informacji o rodzaju CAR-T), który wynosił 1%, 2% i 5% (Tabela).

Tabela 5.

Przegląd badań obserwacyjnych włączonych do AKL dla AXI-CEL pod kątem dostępności informacji o możliwości powtórnego leczenia AXI-CEL oraz informacji o wcześniejszym leczeniu CAR-T

| Badanie | Informacja o możliwości powtórnego leczenia AXI-CEL | Powtórne leczenie AXI-CEL (n/N (%)) | Informacja o wcześniejszym leczeniu CAR-T |
|----------------|---|-------------------------------------|--|
| Nastoupil 2020 | bd | bd | TAK: 5/298 (2%) – brak informacji dotyczącej rodzaju CAR-T |
| Jacobson 2020 | bd | bd | bd |
| CIBMTR | bd | bd | TAK: 5/533 (1%) – brak informacji dotyczącej rodzaju CAR-T |
| Gajra 2020 | bd | bd | bd |
| Melody 2019 | bd | bd | bd |
| Logue 2019 | bd | bd | bd |
| Pennisi 2020 | bd | bd | Wcześniejsza terapia anti-CD19: 2/36 (5%) |
| Sesques 2020 | bd | bd | bd |
| Abbasi 2019 | bd | bd | bd |
| Byrne 2019 | bd | bd | bd |
| Faramand 2019 | bd | bd | bd |
| Gupta 2020 | bd | bd | bd |
| Hashmi 2019 | bd | bd | bd |
| Holtzman 2019 | bd | bd | bd |
| Hsu 2019 | bd | bd | bd |
| Kubusek 2020 | bd | bd | bd |
| Mian 2019 | bd | bd | bd |
| Mirza 2020 | bd | bd | bd |

| Badanie | Informacja o możliwości powtórnego leczenia AXI-CEL | Powtórne leczenie AXI-CEL (n/N (%)) | Informacja o wcześniejszym leczeniu CAR-T |
|-----------------------|---|-------------------------------------|---|
| Nahas 2019 | bd | bd | bd |
| Riedell 2019 | bd | bd | bd |
| Sequeira 2019 | bd | bd | bd |
| Sohlbach 2020 | bd | bd | bd |
| Strati 2019 | bd | bd | bd |
| Sworder 2019 | bd | bd | bd |
| Wudhikarn 2020 | bd | bd | bd |

- W badaniu ZUMA-1 u jednego pacjenta (1/111) nie podano produktu Yescarta z powodu – „unsuccessful manufacture of the CAR T-cell product”, czy znana jest przyczyna niepowodzenia?

Odp. [REDACTED]

- Zgodnie z publikacją Locke 2019 w badaniu ZUMA-1 9% pacjentów nie otrzymało planowanego leczenia. Czy w modelu ekonomicznym uwzględniono koszt kwalifikacji do programu u chorych, u których ostatecznie nie przeprowadzono procedury podania Yescarta?

Odp. Wyniki badania ZUMA-1 uwzględnione w analizie ekonomicznej dotyczą 108 pacjentów, którzy otrzymali leczenie AXI-CEL (populacja mITT). W badaniu tym udział wzięło ponadto 9 pacjentów, u których zastosowano leukaferzę i 2 pacjentów, u których oprócz leukaferazy zastosowano dodatkowo chemioterapię limfodeplacyjną, a którym ostatecznie nie podano AXI-CEL¹¹. W odpowiedzi na przedmiotową uwagę analityków Agencji obliczenia analizy ekonomicznej dla populacji docelowej odpowiednio zmodyfikowano w celu uwzględnienia kosztu kwalifikacji, jak również procedur wykonanych u pacjentów, którzy pomimo kwalifikacji do leczenia w programie lekowym nie otrzymali AXI-CEL. Podobne podejście zastosowano w ramach obliczeń dla TIS, zgodnie z danymi raportowanymi dla tej interwencji w badaniu JULIET.

Opis analizy ekonomicznej został zmodyfikowany i uzupełniony w rozważanym zakresie.

Z poważaniem,

Paweł Mierzejewski

Dyrektor ds. Relacji Zewnętrznych, Refundacji i Cen

¹¹ Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2018; published online Dec 2. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7).

Do pisma załączono:

1. Porównanie AXI-CEL vs. Piksatron w zakresie efektywności klinicznej i ekonomicznej.
2. Opinia eksperta dotycząca Piksatron jako komparator dla technologii AXI-CEL.
3. Zaktualizowane analizy HTA zgodnie z informacjami złożonymi w niniejszym piśmie.